

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-G. Lasch

Serumlipidveränderungen bei arterieller Verschlußkrankheit

**Klinisch-statistische Erhebungen am Patientengut der
Medizinischen Universitätsklinik Giessen von 1966 bis 1969
nebst Versuchen zur Wirksamkeit intraarterieller
Wasserstoffsuperoxydinfusionen.**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
László Szalay
aus Beled/Ungarn

1972

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. H. J. Dengler, Prof. Dr. H.-G. Lasch

Serumlipidveränderungen bei arterieller Verschlußkrankheit

**Klinisch-statistische Erhebungen am Patientengut der
Medizinischen Universitätsklinik Giessen von 1966 bis 1969
nebst Versuchen zur Wirksamkeit intraarterieller
Wasserstoffsuperoxydinfusionen.**

Inaugural Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
des Bereiches Humanmedizin
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
László Szalay
aus Beled/Ungarn

1972



Dekan: Prof. Dr. Hj. Staudinger
Referent: Prof. Dr. F. Heinrich
Correferent: Prof. Dr. K. Huth

Meinen lieben Eltern

gewidmet

I N H A L T S A N G A B E

	Seite
I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	4
II. MATERIAL UND METHODIK	13
A. Patientengut. Klinisch-statistischer Teil	13
B. Klinisch-chemische Methodik	19
1. Enzymatische Neutralfettbestimmung im Serum	19
2. Bestimmung der Cholesterinkonzentration im Serum	21
III. ERGEBNISSE	23
A. Klinisch-statistische Untersuchungen über Serumlipidveränderungen und Kohlehydratstoffwechsel bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit	23
1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit	23
2. Prozentuale Verteilung der Kranken mit chronischem Arterienverschluss nach Verschlusslokalisation im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Altersgruppen	30
3. Beziehung zwischen Cholesterinwerten und arterieller Verschlusskrankheit	34

4. Zusammenhang zwischen Triglycerid- werten und arterieller Verschluß- krankheit	42
5. Zusammenhang zwischen Cholesterin- bzw. Neutralfettwert und Verschluß- lokalisation	47
6. Diabetische Stoffwechsellage und ihr Verhältnis zu Serumneutralfet- ten und Serumcholesterin im Gesamt- kollektiv der Patienten mit arteri- eller Verschlußkrankheit	50
7. Zusammenhang zwischen diabetischer Stoffwechsellage und Verschluß- lokalisationstypen	54
B. Experimentelle Befunde	56
1. Serumlipidveränderungen nach intraarterieller Infusion von Wasserstoffperoxydlösung beim Menschen	56
a) Versuchsplan	56
b) Verträglichkeit von Wasserstoff- peroxydinfusionen	57
c) Ergebnisse	58
2. In vitro-Inkubations-Versuche mensch- licher Aortenstücke mit Wasserstoff- peroxyd	60
a) Versuchsansatz	60
b) Ergebnisse	63

	Seite
IV. DISKUSSION	65
A. Klinische Befunde	65
B. Experimentelle Befunde	73
V. ZUSAMMENFASSUNG	76
VI. LITERATURANGABEN	78
VII. KURZER LEBENSLAUF	85

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Unter arteriellen Verschlußkrankheiten im weiteren Sinne versteht man alle durch Einengung oder Verlegung des Arterienlumens bedingten Durchblutungs-mangelzustände. Als Ursachen des Arterienverschlusses kommen in Betracht: arteriosklerotisch-thrombotische Veränderungen, entzündlich-thrombotische Prozesse der Intima (Endangiitis obliterans Winiwarter-Buerger), fibromuskuläre Hyperplasie der Media, primäre arterielle Thrombosen bei Viskositätserhöhung des Blutes (Polyglobulie), arterielle Embolien aus dem Herzen bzw. von atheromatösen Plaques der Aorta, traumatische Arterien-schäden oder Arterienkompressionen durch perivascular gelegene Narben, Tumoren u.a.

Den arteriellen Verschlußkrankheiten (AVK) liegen demnach ätiologisch, pathogenetisch und morphologisch unterschiedliche Prozesse zugrunde, die das Arteriensystem generalisiert befallen können, dennoch werden einige Gefäßgebiete bevorzugt betroffen. Je nach den verschiedenen Verschlußlokalisationen kommt es zu unterschiedlichen Krankheitser-scheinungen.

Neun Zehntel der chronischen Arterienverschlüsse beruhen auf arteriosklerotischen Wandveränderungen. Daraus folgt, daß in der Pathogenese der AVK die sogenannten Risikofaktoren der Arteriosklerose eine bedeutende Rolle spielen. Damit sind einige prädisponierende Erkrankungen gemeint, wie Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Hypertonie, Gicht, Hypothyreose, Morbus Cushing, Hyperparathyreoidismus und das nephrotische Syndrom, ferner exogene Schädigungen, wie übermäßiges Zigarettenrauchen, Bewegungsmangel und Überernährung. Von diesen Faktoren wurde in dieser Arbeit den Fettstoffwechselstörungen

und dem Diabetes besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

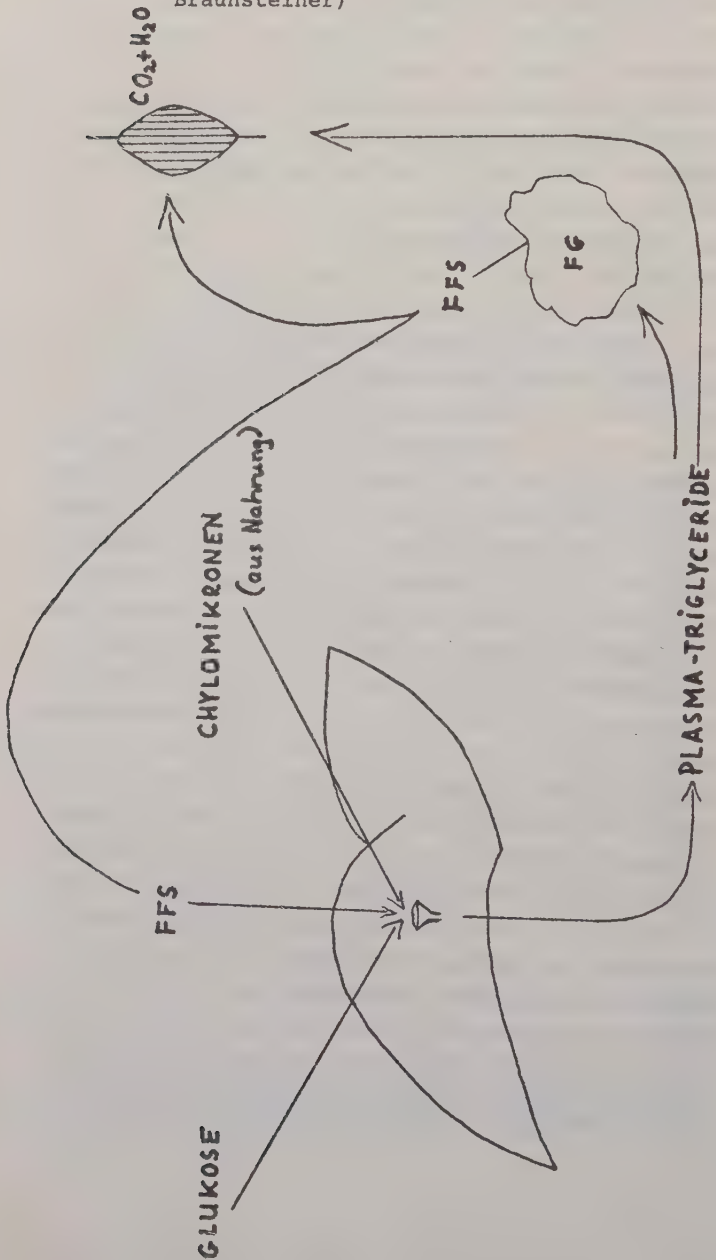
Den Blutfetten wurde schon seit langem eine groÑe Bedeutung für die Pathogenese der Arteriosklerose beigemessen. Im Vordergrund der klinischen Forschung stand das Serumcholesterin, da es einen großen Teil der in den Atheromen angesammelten Lipide ausmacht und relativ einfach im Blut zu bestimmen ist. Erst in den letzten Jahren (1959 Albrink und Man) wandte sich das Interesse vermehrt den Serumneutralfetten zu.

Wie aus der Abb. 1 (S. 6 dieser Arbeit) zu ersehen ist, stammen die Plasmatriglyceride (=TG) entweder aus der Nahrung (exogene TG), oder werden im Organismus selbst synthetisiert (endogene TG). Die im Dünndarm resorbierten exogenen Triglyceride werden in der Dünndarmmukosa in Chylomikronen eingebaut, die über die Lymphwege des Darmes und den Ductus thoracicus in das Blut gelangen. Sie können im Depotfett gespeichert, teilweise aber in der Leber in andere Lipoproteide umgewandelt werden. Nach einer fettreichen Mahlzeit kann man eine Trübung des Plasmas durch Chylomikronen beobachten, die nach 6 Stunden abklingt. An der "Klärung" des lipämischen Plasmas ist das Enzym Lipoproteidlipase beteiligt.

Die endogenen Plasma-Triglyceride werden in der Leber aus freien Fettsäuren (FFS) und α -Glycerophosphat synthetisiert, an das Blut abgegeben und in einer Lipoproteidfraktion transportiert, die als "Lipoproteide sehr niedriger Dichte" bezeichnet wird. Die endogenen Triglyceride werden entweder im Fettgewebe gespeichert oder in anderen Organen im Zuge der Energiegewinnung verbrannt.

Mit Hilfe der Lipid-Papierelektrophorese können die verschiedenen Lipoproteidfraktionen quanti-

Abb. 1: Schematische Darstellung der endogenen TG-Bildung in der Leber und des Stoffwechsels der freien Fettsäuren (nach Braunsteiner)



tativ aufgetrennt werden. Im Nüchternplasma sind normalerweise nur α - und β -Lipoproteide nachzuweisen. Eine Vermehrung der endogenen Plasma-Triglyceride zeichnet sich in der Papierelektrophorese durch eine vor den β -Lipoproteiden gelegene Bande aus, die sogenannte Prä- β -Bande. Da bei der Vermehrung der Prä- β -Bande besonders häufig atherosklerotische Symptome gefunden werden, spricht man von der "atherogenen Wirkung der Prä- β -Lipoproteide". Die endogenen Plasma-Triglyceride, d.h. die Prä- β -Lipoproteide, können infolge einer angeborenen Stoffwechselstörung, aber auch infolge verschiedener anderer Erkrankungen vermehrt sein. (Primäre und sekundäre Hypertriglyceridämie).

Seitdem es gelungen ist, in Tierexperimenten durch Cholesterinfütterung Lipoideinlagerungen in den Gefäßwänden zu erzielen, die an die menschliche Arteriosklerose erinnern, wurde die atherogene Wirkung des erhöhten Plasmacholesterinspiegels diskutiert.

Das Cholesterin - ähnlich den Triglyceriden - wird entweder von außen mit der Nahrung (exogen) zugeführt oder vom Organismus selbst in der Leber und im Darmtrakt synthetisiert (endogen). Zwischen Darm und Leber besteht ein innerer Kreislauf, das heißt, daß das mit den Gallensäuren aus der Leber in den Darm ausgeschüttete Cholesterin größtenteils durch den enterohepatischen Kreislauf oder durch die Lymphe wieder in die Leber gelangt.

Die Ätiologie und Pathogenese der Atherosklerose, die dem Arterienverschluß meistens vorausgeht, ist noch nicht ausreichend geklärt. Vor allem ist noch nicht entschieden, ob man die Gefäßwandveränderungen oder die blutchemischen Aberrationen als primäre Ursache dieser Erkrankung betrachten kann.

Seit langem aber wird es für sehr wahrscheinlich gehalten, daß die endogenen und exogenen Neutralfette und Lipide für die Arteriosklerose eine ätiologische und pathogenetische Bedeutung haben.

Beim Diabetes mellitus handelt es sich um einen weiteren Risikofaktor in der Ätiologie der Arteriosklerose. Die Mechanismen seiner Einflußnahme sind noch nicht restlos geklärt, eine ursächliche Rolle durch Serumlipidveränderungen wird diskutiert. Die diabetische Stoffwechsellage kann zwei Arten von Gefäßschädigungen hervorrufen:

1. die diabetische Makroangiopathie, die eine beschleunigte und verstärkte Entwicklung einer Sklerose der mittleren und großen Arterien beinhaltet und
2. die diabetische Mikroangiopathie oder Angiopathie, die eine diabetes-spezifische Erkrankung der Arteriolen und Kapillaren bedeutet.

Während die diabetische Mikroangiopathie klinisch als Retinopathie, Nephropathie (intrakapilläre Glomerulosklerose KIMMELSTIEL-WILSON) und Angiopathie der Haut mit der Tendenz zur Gangränbildung in Erscheinung tritt, führt die Makroangiopathie oft zu einer arteriellen Verschußkrankheit. So wird das Schicksal der Zuckerkranken weniger durch die Stoffwechselstörung, als durch die Folgeerkrankung im Sinne der erwähnten Angio- bzw. Angiopathien bestimmt. Bereits im subklinischen Stadium kann sich eine diabetische Makroangiopathie ausbilden, während die Mikroangiopathie eine typische Komplikation des späten Stadiums darzustellen scheint.

Fragestellung:

Im ersten Teil dieser Arbeit gingen wir der Frage eines Zusammenhanges zwischen arterieller Verschlußkrankheit und Serumlipidveränderungen für das Kollektiv der Patienten der Gießener Medizinischen Klinik nach. Hierbei wurden sowohl die Cholesterin- wie auch die Triglyceridwerte berücksichtigt und die Beziehungen zum Diabetes mellitus geprüft. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Sind Fettstoffwechselstörungen bei Kranken mit AVK häufiger als in einem vergleichbaren Kollektiv von Kranken ohne AVK?
2. Sind Fettstoffwechselstörungen bei den verschiedenen Lokalisationstypen der AVK in unterschiedlicher Häufigkeit anzutreffen und lassen sich ggf. hierfür Gründe nachweisen?
3. Sind Fettstoffwechselstörungen bei Diabetikern mit AVK häufiger als bei Nicht-Diabetikern mit AVK?

Im zweiten - experimentellen - Teil der Arbeit versuchten wir, ein neues Therapieverfahren auf seine Effektivität und klinische Brauchbarkeit zu prüfen.

Die wesentlichen bisher verfügbaren therapeutischen Möglichkeiten für die Patienten mit arteriellen Verschlußkrankheiten sind in der Tabelle I zusammengefaßt. Den prophylaktischen Maßnahmen ist eine mindestens ebenso große Bedeutung beizumessen. Sowohl die Therapie als auch die Prophylaxe zielen einerseits auf die Beeinflussung der für arteriellen Verschluß ursächlichen Grundkrankheit ab, andererseits wollen sie die auftretenden Gefäßverschlüsse beseitigen bzw. verhüten.

Eine Beseitigung bereits bestehender arteriosklerotischer Wandveränderungen ist mit allen in der Tab. I aufgeführten Maßnahmen nicht möglich, vielleicht mit Ausnahme der Applikation weiblicher Sexualhormone beim Mann, die aber wegen erheblicher psychosexueller Nebenwirkungen bei dieser Indikation nicht vertretbar erscheint. Daher mußte es Aufsehen erregen, daß FINNEY und Mitarbeiter (11) nach mehreren Wochen täglicher intraaortaler Infusionen von 0,36 bis 0,48 %igem Wasserstoffperoxyd bei 5 Patienten eine Abnahme der atheromatösen Plaques und eine Zunahme der Elastizität in den der Infusion ausgesetzten Aortenabschnitten beschrieben. Am Ende der jeweiligen Infusion konnten sie eine Zunahme der Gesamtfette im Venenblut der unteren Körperhälfte, bei Inkubation menschlicher Aorten mit Wasserstoffperoxyd oder hochprozentigem Sauerstoff eine Zunahme verschiedener Fettfraktionen im Überstand nachweisen. Zur Erklärung diese Beobachtungen wurde an eine Bildung von leichter aus der Arterienwand herauslösbaren Lipidperoxyden durch den Sauerstoff in statu nascendi gedacht.

Während des letzten Jahrzehntes hat besonders in der Strahlentherapie die experimentelle und klinische Anwendung hochkonzentrierten Sauerstoffs rapide zugenommen. Hierbei dient eine verdünnte Wasserstoffperoxydlösung (H_2O_2) als Sauerstoffquelle. Das in den Blutstrom infundierte Wasserstoffperoxyd zerfällt unter Einwirkung von Katalasen in weniger als 0,1 Sekunde unter Sauerstoff-Freisetzung, woraus eine hohe O_2 -Konzentration resultiert.

Nach Untersuchungen von JOHNSON und FROESE (24) übt die intravasale H_2O_2 -Infusion keine schädliche Wirkung auf die korpuskulären Elemente des Blutes aus. Dennoch muß bei der Applikation auf die Konzentration und Infusionsgeschwindigkeit geachtet werden. Wenn

Tab. I: Therapie und Prophylaxe der Angioorganopathien (nach Heinrich)

	Grundkrankheit	arterieller Verschluß
Therapie	Sexualhormone, Vitamine, antientzündliche Maßnahmen, Fokalsanierung H_2O_2 (?)	I. <u>Desobliteration</u> A. chirurgisch B. thrombolytisch II. <u>Kollateralisation</u> A. chirurgisch (By-pass) B. durch Erhöhung des Druckgradienten 1. Erhöhung des proximalen Drucks 2. Senkung des peripheren Widerstands a) durch dynamische Muskelarbeit b) durch Medikamente c) durch Sympathektomie d) durch physikalische Therapie III. <u>Amputation</u>
Prophylaxe	Ausschaltung von Risikofaktoren: a) Nikotin b) Diabetes c) Hypertonie d) Fettstoffwechselstörung e) Übergewicht f) Gicht	Antikoagulantien- Dauermedikation

bei Anwendung zu hoher H_2O_2 -Konzentrationen oder bei zu schneller Zufuhr der entstehende Sauerstoff nicht mehr völlig im Blut gelöst werden kann, entstehen Gasbläschen, die in den Arteriolen und Kapillaren stecken bleiben und dadurch eine vorübergehende Zirkulationsstörung mit Gewebischämie verursachen.

Zum einen war es das Ziel unserer Untersuchungen zu prüfen, ob auch bei Infusion von Wasserstoffperoxyd in die A.femoralis eine Veränderung im Serumlipidgehalt des venösen oder arteriellen Blutes eintritt, und zum anderen, ob sich bei Inkubation von arteriosklerotischen Aortenstücken mit Wasserstoffperoxyd eine Elution von Fetten bestätigen läßt.

II. MATERIAL UND METHODIK

A. Patientengut. Klinisch-statistischer Teil

Für die erste Fragestellung wurde das Patientengut der angiologischen Station und Ambulanz der Gießener Medizinischen Universitäts-Klinik aus der Zeit vom 1.1.1966 bis 31.12.1969 herangezogen. Für die vorgelegten Untersuchungen wurden nur diejenigen Kranken berücksichtigt, bei denen mindestens ein Serumcholesterinwert vorlag. Das war bei 452 Patienten der Fall. Da die Bestimmung des Serumcholesterins zur angiologischen Standarduntersuchung gehört, bleiben nur wenige Fälle mit arterieller Verschlusskrankheit übrig, die nicht in das Material aufgenommen wurden. Darüber hinaus erfolgte eine Bestimmung der Neutralfette bei insgesamt 364 dieser 452 Patienten. Eine Lipidelektrophorese lag jedoch nur bei 182 Patienten vor.

Das Patientengut teilte sich auf zwei Gruppen auf:

1. 358 Kranke mit arterieller Verschlusskrankheit
2. 94 Patienten ohne arterielle Verschlusskrankheit, die als Vergleichsgruppe diente.

Bei den Patienten mit AVK wurde die Diagnose (Art, Lokalisationstyp, Stadium) entweder nur klinisch oder - in den meisten Fällen - sowohl klinisch als auch auf Grund der angiographischen Befunde gestellt.

Die überwiegende Anzahl der Patienten in der Vergleichsgruppe litt an venösen Affektionen (Varicosis, Thrombophlebitis etc.), der kleinere Anteil an verschiedenen anderen Erkrankungen z.B. Ischias, arthrogenen Beschwerden usw., die differentialdiagnostisch bei AVK in Betracht gezogen werden müssen.

Die Auswertung der Krankengeschichten erfolgte nach folgendem Schema: s. Tab. II (S. 14 dieser Arbeit)

Schema, nach welchem die
statistische Auswertung
der Krankenblätter er-
folgte.

N:

männl.

weibl.

Geschlecht:Alter:

30 40 50 60 70 80 90

Diag. AVK: Typ

re.

li.

Car. Sch.-G. Be. Os. Per. Komb.

Stadium:

re.

li.

Diag. and.:

I

II

III

IV

Diabetes:

kein subklin. manifest unbekannt

Cholesterin:

<250 250-299 300-399 >400

Serumfette: Neutralfette:

< 200 200-299 300-399 >400

Lipidelek-
trophorese:

path.

nicht path.

Vorbest.Medik.:

Die arteriellen Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten wurden nach Katschow in folgende Lokalisationstypen eingeteilt:

1. Beckentyp bei folgender Verschlußlokalisation: terminale Aorta bzw. ihre Bifurkation; A.iliaca communis; A.iliaca externa; A.iliaca interna oder A. femoralis communis.
2. Oberschenkeltyp bei Befall der A.femoralis superficialis, A.femoris profunda oder der A. poplitea.
3. Unterschenkel- oder peripherer Typ bei obliterierenden Veränderungen in den Unterschenkel- oder Fußarterien: A.tibialis anterior; A.tibialis posterior; A.fibularis; A.plantaris.
4. Kombinationstyp, der aus dem gleichzeitigen Vorliegen von zwei oder drei genannten Lokalisationstypen resultiert. Der besseren statistischen Abgrenzung wegen wurden die Kombinationstypen der klinischen Diagnostik entsprechend nach dem am weitesten proximal lokalisierten Verschluß den entsprechenden Gruppen 1-3 zugeordnet.
5. Unter der Bezeichnung "Sonstige" sind die selten vorkommenden Carotis- und Schultergürteltypen zusammengefaßt.

Die Stadieneinteilung bei der angiologischen Diagnostik wurde nach Fontaine vorgenommen: Das Stadium I ist häufig ein Zufallsbefund; es ist charakteristisch durch Pulsausfall ohne Beschwerden. Entsteht infolge unzureichender Steigerungsfähigkeit des Blutstromzeitvolumens unter der Belastung ein Sauerstoffdefizit, zeigen sich belastungsabhängige Beschwerden in Form der Claudicatio intermittens: Stadium II. Bedarf es zur Entstehung des Sauerstoffmangels nur einer geringen Änderung der hämodynamischen Situation, wie z.B. im Liegen mit Wegfall der im

Stehen in den Beinen vorhandenen hydrostatischen Blutdruckerhöhung, treten Ruheschmerzen auf: Stadium III. Besteht über längere Zeit ein so großer Unterschied zwischen Sauerstoffbedarf und -zufuhr, daß der Ruhestoffwechsel des Gewebes nicht mehr gewährleistet ist, wird es als Ausdruck des irreversiblen Schadens nekrotisch: Stadium IV.

Nach der Kohlehydratstoffwechsellaage bilden die Patienten folgende 4 Gruppen:

1. Patienten mit manifestem (klinischem) Diabetes mellitus wiesen eine Glukosurie und/oder Hyperglykämie auf.
2. Patienten mit chemischem (subklinischem) Diabetes mellitus - nach neuerer Definition wohl besser "subklinischer Diabetes" - boten einen pathologischen Glucosebelastungstest. Dieser wurde mit 50 g Glucose oral durchgeführt; als pathologisch galten Anstieg der Blutzuckerwerte nach 1 Stunde auf mehr als 180 mg% (Kapillarblut; o-Toluidin-Test) oder nach 2 Stunden auf mehr als 120 mg%. Bei einzelnen Patienten war als Belastungsprobe ein Rastinon-Test vorgenommen worden. Bei Anlegung der Kriterien nach Lange und Knick (25) wurde ein Wert von weniger als 1,5 als pathologisch im Sinne eines subklinischen Diabetes mellitus gewertet. Die nur bei wenigen Kranken - im ersten Abschnitt des Untersuchungszeitraums - vorgenommene orale Glucose-Doppelbelastung nach Staub-Traugott wurde dann als pathologisch gedeutet, wenn nach der ersten Einnahme der Blutzuckerwert über 180 mg% anstieg und/oder wenn der maximale Blutzuckerwert nach der zweiten Glucosezufuhr höher lag als der erste.
3. Kein Diabetes wurde angenommen, wenn der Glucosebelastungstest normal ausfiel. Ein sogenannter

"latenter Diabetes mellitus" oder ein Praedabetes ist damit nicht ausgeschlossen.

4. In der Gruppe "unbekannt" wurden jene Fälle zusammengefaßt, bei denen keine Angaben über die Glucosestoffwechsellaage zu finden waren oder nur Ergebnisse einer Nüchternblutzuckerbestimmung bzw. eines Tagesprofils vorlagen. Demnach können zu dieser Gruppe Patienten ohne Diabetes, aber auch solche mit subklinischem Diabetes gehören.

Die Bestimmung des Serumcholesterins wurde nach der im experimentellen Teil beschriebenen Methode durchgeführt, die Serumtriglyceride wurden nach Eggstein (9) bestimmt. Die Grenze zwischen normalen und pathologischen Werten wurde für das Cholesterin generell bei 250 mg% und für die Triglyceride bei 200 mg% ohne Rücksicht auf das Alter des Patienten gezogen. Zur Verdeutlichung des Ausmaßes der pathologischen Abweichung wurden die Werte oberhalb dieser Norm in weitere 3 Gruppen unterteilt und zwar für das Cholesterin 250 - 299; 300 - 399; > 400 mg% und für die Triglyceride: 200 - 299; 300 - 399; > 400 mg%.

Bei der Mehrzahl der Patienten sind im Laufe der Behandlung öfters Serumfettbestimmungen durchgeführt worden. In solchen Fällen wurde der erste noch im untherapierten Zustand erfaßte Wert berücksichtigt.

Bei der Auswertung der Krankengeschichten wurde nicht nur auf die angiologische Diagnose, sondern auch auf die Erfassung anderer Begleiterkrankungen und die Berücksichtigung der medikamentösen Therapie Wert gelegt. Wegen der Vielfältigkeit dieser Daten konnte man sie statistisch nicht verarbeiten.

Zur statistischen Auswertung wurden folgende Methoden herangezogen:

1. χ^2 -Test zur Prüfung empirisch gefundener Verteilungen und deren Vergleich mit theoretisch erwarteten Verteilungen.
2. t-Test für unabhängige Stichproben.
3. Einweg-Varianzanalyse zum Vergleich mehrerer voneinander unabhängiger Mittelwerte.
4. t-Test für Paardifferenzen.

Bei den angegebenen Mittelwerten (M) handelt es sich um das arithmetische Mittel.

Die Berechnung der Standardabweichungen (σ) und der Standardabweichungen der Mittelwerte (σ_M) erfolgte nach den Formeln:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$$

$$\sigma_M = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$$

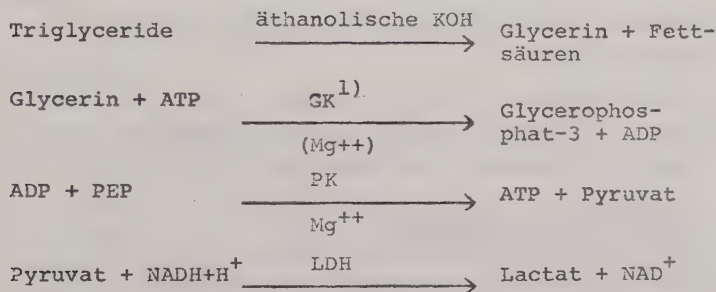
wobei x die Abweichungen der Einzelwerte vom Mittelwert, n die Zahl der Messungen bedeutet. Nach den Gesetzen der Normalverteilung besagt σ_M , daß der wahre Mittelwert, den man bei unendlich vielen Messungen erhalten würde, mit einer Wahrscheinlichkeit von 68,34 % innerhalb der Grenze von $M \pm \sigma_M$ liegt.

B. Klinisch-chemische Methoden zur Bestimmung
der Konzentration von Neutralfetten und
Cholesterinen im Serum

1. Enzymatische Neutralfettbestimmung im Serum

(Nach F.H.Schmidt und K. von Dahl)

Die Bestimmung der Triglyceride im Serum oder auch in anderen biologischen Flüssigkeiten führt über die Hydrolyse des Neutralfettes zur quantitativen Freisetzung von Glycerin, das enzymatisch meßbar ist. Die Methode beruht auf der folgenden Reaktion:



- 1) Abkürzungen: GK = Glycerokinase; ATP = Adenosin-Triphosphat; ADP = Adenosin-Diphosphat; PEP = Phosphoenolpyruvat; PK = Pyruvatkinase; NAD = Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid; LDH = Lactatdehydrogenase.

Reagenzien

1. für die Verseifung

- a) 0,5N äthanol. KOH : 5,61 g KOH (glycerinfrei, z.B. Riedel de Haën, Nr. 06103) werden in 200 ml Äthanol p.a. gelöst oder 4,1 ml Kalilauge (47 proz., z.B. Merck 5545) wird mit Äthanol p.a. (absol.) auf 100 ml aufgefüllt.

b) 0,1 M MgSO_4 : 5,0 g $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ werden in 200 ml Wasser gelöst.

2. für den Test (Endkonzentration im Ansatz)

Triäthanolamin	(0,1 M, pH 7,6)
$\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$	(2 mM)
NADH	(etwa 0,2 mM)
PEP-Na	(1 mM)
ATP, Dinatriumsalz	(0,2 mM)
LDH	(etwa 14 U)
PK	(etwa 2 U)
GK	(etwa 1,3 U)

Herstellung der Lösungen für den enzymatischen Glycerin-Test

- a) Arbeitslösung I (Puffer TRA etwa 0,15 M, pH 7,6): 2,62 g TRA-HCl und 0,035 g MgSO_4 werden in etwa 50 ml H_2O gelöst. Mit N NaOH auf pH 7,6 einstellen (pH-Meter). Auffüllen auf 100 ml und darin 0,03 g NADH lösen.
- b) Arbeitslösung II: 0,04 g PEP-Na und 0,03 g $\text{ATP-Na}_2\text{H}_2$ werden in 10 ml TRA-Puffer (0,1 M) pH 7,6 gelöst.
- c) LDH (5 mg/ml) und PK (2 mg/ml) werden 1:1 gemischt.
- d) GK (1 mg/ml).

Verseifung

Man pipettiert 0,2 ml Serum und 0,5 ml 0,5 N Äthanol.KOH in ein Schliffzentrifugenglas, verschließt es und verseift 30 Min. bei 70° C im Thermostaten. Nach Abkühlung des Hydrolysats setzt man 1,5 ml 0,1 M MgSO_4 -Lösung zu, schüttelt gut durch und zentrifugiert 10 Min. Der klare Überstand wird abgegossen und ist für den Test verwendbar.

Testansatz

Man pipettiert 1,5 ml Arbeitslösung I

0,1 ml Arbeitslösung II

0,2 ml Überstand in eine Küvette

und rührt gut durch. Dann gibt man 0,015 ml LDH/PK-Gemisch zu, mischt durch und liest die Extinktion nach 10 und 15 Min. ab. Es werden 0,015 ml GK zugesetzt und die Extinktion wieder abgelesen, wenn die Reaktion zum Stillstand gekommen ist. Das

ΔE_{GK} entspricht dem Glyceringehalt und geht in die Berechnung ein. Ein Reagenzienblindwert wird abgezogen.

Berechnung

$$\frac{\Delta E \cdot \text{MG}^x) \cdot \text{Küv.Vol.} \cdot \text{Verd.} \cdot 100}{3,3 \cdot 1000} = \text{mg/100 ml}$$

x) Als mittleres Molekulargewicht für Triglyceride in menschlichen Körperflüssigkeiten wird 850 gerechnet.

2. Bestimmung der Cholesterinkonzentration im Serum

Essigsäureanhydrid und konzentrierte Schwefelsäure bilden mit Cholesterin blaugrün gefärbte Verbindungen. Die Farbintensität dieser Verbindungen ist der Cholesterinkonzentration proportional.

Reagenzien

1. Cholesterin-Standard (200 mg% Cholesterin in Eisessig)
2. Cholesterin-Reagenz (0,05 M Dimethylbenzolsulfonsäure; 7,0 M Essigsäure; 6,5 M Essigsäureanhydrid).

Schwefelsäure: konz.; unverdünnt.

Methode

Man pipettiert in das erste Reagenzglas 0,1 ml destilliertes Wasser, in das zweite 0,1 ml Cholesterin-Standard, d.h. Lösung 1, in das dritte 0,1 ml Serum. Zu allen drei Reagenzgläsern - in der Reihenfolge: Leerwert, Standard, Probe - gibt man 2,5 ml aus der Lösung 2 und mischt gut durch. Jetzt werden die Reagenzgläser für 5 Minuten in ein Wasserbad von 20-25°C gestellt. Danach pipettiert man jeweils 2,5 ml Schwefelsäure unter Schütteln zu. Nach 10 Minuten weiterer Abkühlung gießt man die Lösungen in trockene Küvetten und mißt die Extinktion der Probe (E_{Probe}) und Extinktion des Standards (E_{Standard}) gegen den Leerwert.

Bis zu einem Gehalt von 600 mg% Cholesterin im Serum ist die Konzentration der Extinktion proportional.

$$\text{Berechnung: } \frac{E_{\text{Probe}}}{E_{\text{Standard}}} \cdot 200 = \text{mg\% Cholesterin im Serum}$$

Überschreiten die Werte 600 mg%, mischt man 0,5 ml Serum mit 0,5 ml physiologischen Kochsalzlösung und wiederholt die Bestimmung mit 0,1 ml dieser Verdünnung.

III. ERGEBNISSE

A. Klinisch-statistische Untersuchungen über Serumlipidveränderungen und Kohle- hydratstoffwechsel bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit

1. Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit AVK (Tab. III, Abb.2,3,4,5)

Die 358 Patienten mit AVK verteilen sich folgendermaßen auf die verschiedenen Altersgruppen (Tab. III): nur 4,5 % des Gesamtkollektivs sind Patienten unter 40 Jahren; in der Altersgruppe 41-50 Jahre befinden sich schon dreimal so viele, 14,0 %. Mit Zunahme des Alters wächst die Zahl der Patienten weiterhin. Aus der Abb. 2 ist zu ersehen, daß fast Dreiviertel der Kranken mit arteriellem Verschuß in die Altersgruppen 51-60 und 61-70 einzureihen sind. 13,3 % der Patienten gehören der 8. Lebensdekade an.

Die Tab. III zeigt außerdem, daß das männliche Geschlecht in viel höherem Prozentsatz - in unserem Kollektiv sechsmal häufiger - von arterieller Verschlusskrankheit betroffen ist als das weibliche. Auch bei den Patientinnen kann man eine altersabhängige Zunahme des prozentualen Anteils beobachten, jenseits des 50. Lebensjahres wesentlich ausgeprägter ist als beim männlichen Geschlecht. (Abb.4,5) In der Altersgruppe von 61-70 Jahre sind 6,4 % des Gesamtkollektivs weiblichen Geschlechts, von den 41-50-jährigen nur 0,8 %. Während in der Altersgruppe der 41-50-jährigen fünfzehnmal, in der 6. Lebensdekade neunmal soviel Patienten wie Patientinnen zu finden sind, ist das männliche Geschlecht in der Gruppe 61-70-jährige nur fünfmal stärker ver-

treten als das weibliche. Dieser Unterschied wird in der Altersgruppe der 71-80-jährigen noch kleiner, da die Zahl der Männer in diesem Alter eine stärkere Abnahme erfährt, als die der Frauen. Da die Gruppe der 0-30-jährigen nur aus einem einzigen Patienten besteht, kann über die Geschlechtsverteilung in dieser Gruppe keine Aussage gemacht werden.

Die Verteilungsunterschiede der Geschlechter in den einzelnen Altersgruppen wurden statistisch mit dem χ^2 -Test geprüft. Das Ergebnis ist signifikant.
($\chi^2=13,338$ bei $df = 4 : p < 0,01$)

Tab. III: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit AVK.

Alter	Altersverteilung		Geschlechtsverteilung (auf das Gesamtkoll.bez.)		Prozentuale Geschlechtsvert. innerh.d.einzelnen Altersgruppen	
	n	%	n ♂ %	n ♀ %	♂	♀
0 - 30	1	0,3	1 0,3	0 0	[100]	[0]
31 - 40	15	4,2	13 3,6	2 0,6	86,7	13,3
41 - 50	50	14,0	47 13,1	3 0,8	94,0	6,0
51 - 60	102	28,5	92 25,7	10 2,8	90,2	9,8
61 - 70	142	39,7	119 33,2	23 6,4	83,8	16,2
71 - 80	48	13,3	34 9,5	14 3,9	70,8	29,2
Summe:	358		306 85,4	52 14,6		

Abb. 2: Altersverteilung der Patienten mit AVK.

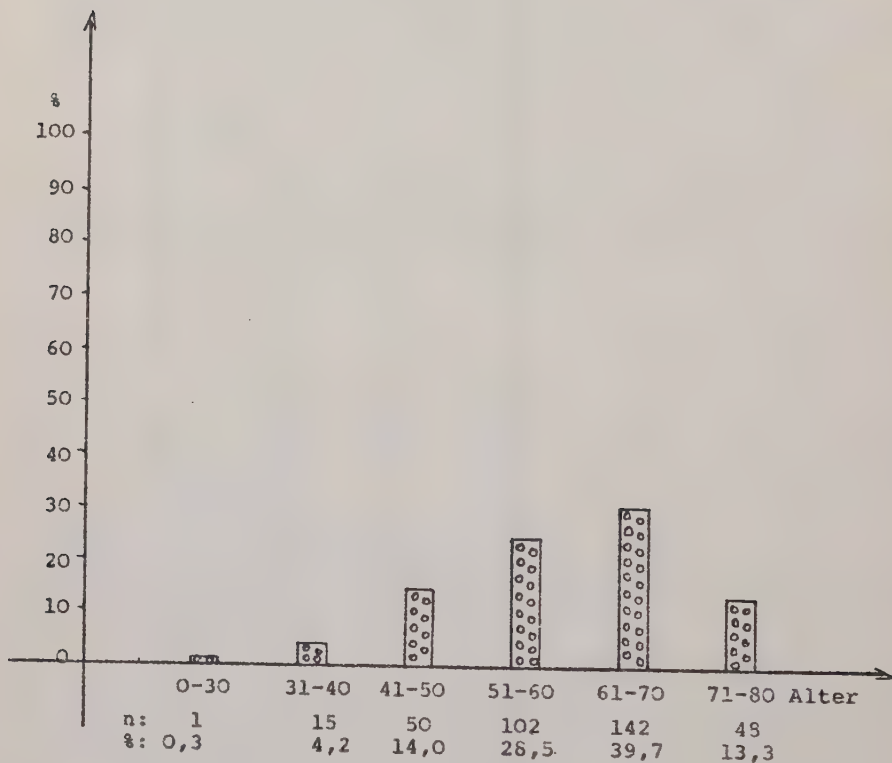


Abb. 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit AVK.

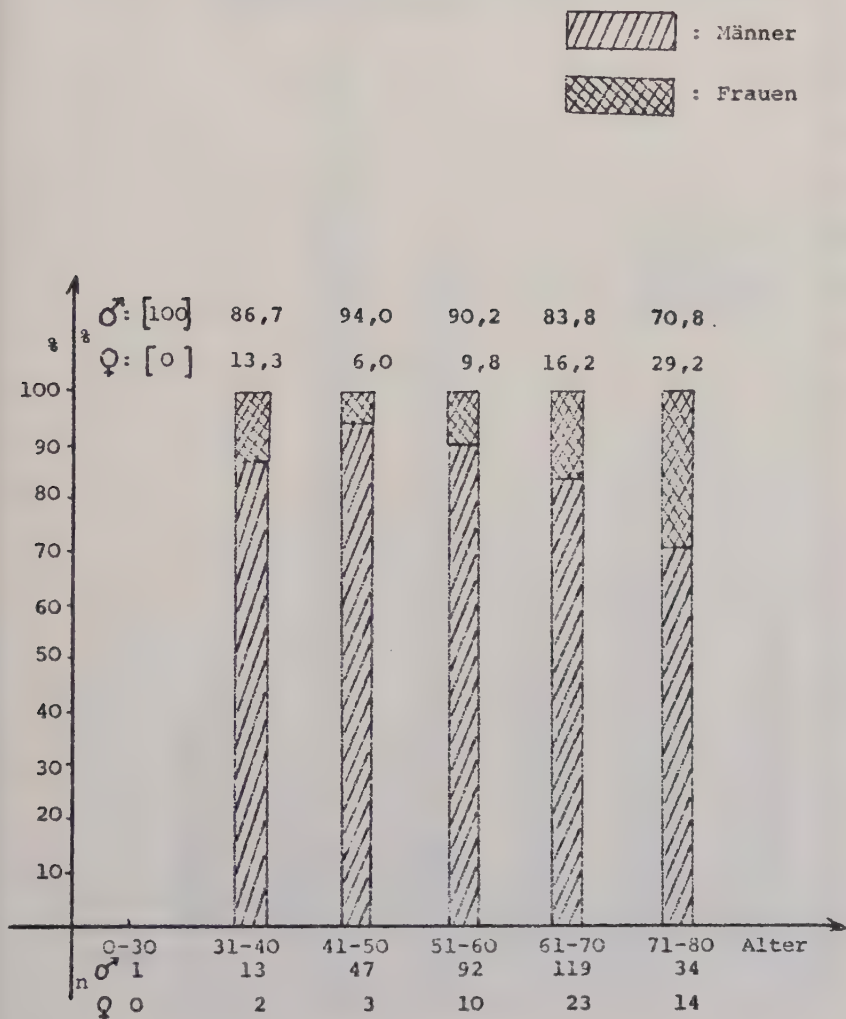


Abb. 4: Prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb der einzelnen Altersgruppen. Die Prozentzahlen sind auf das Gesamtkollektiv bezogen.

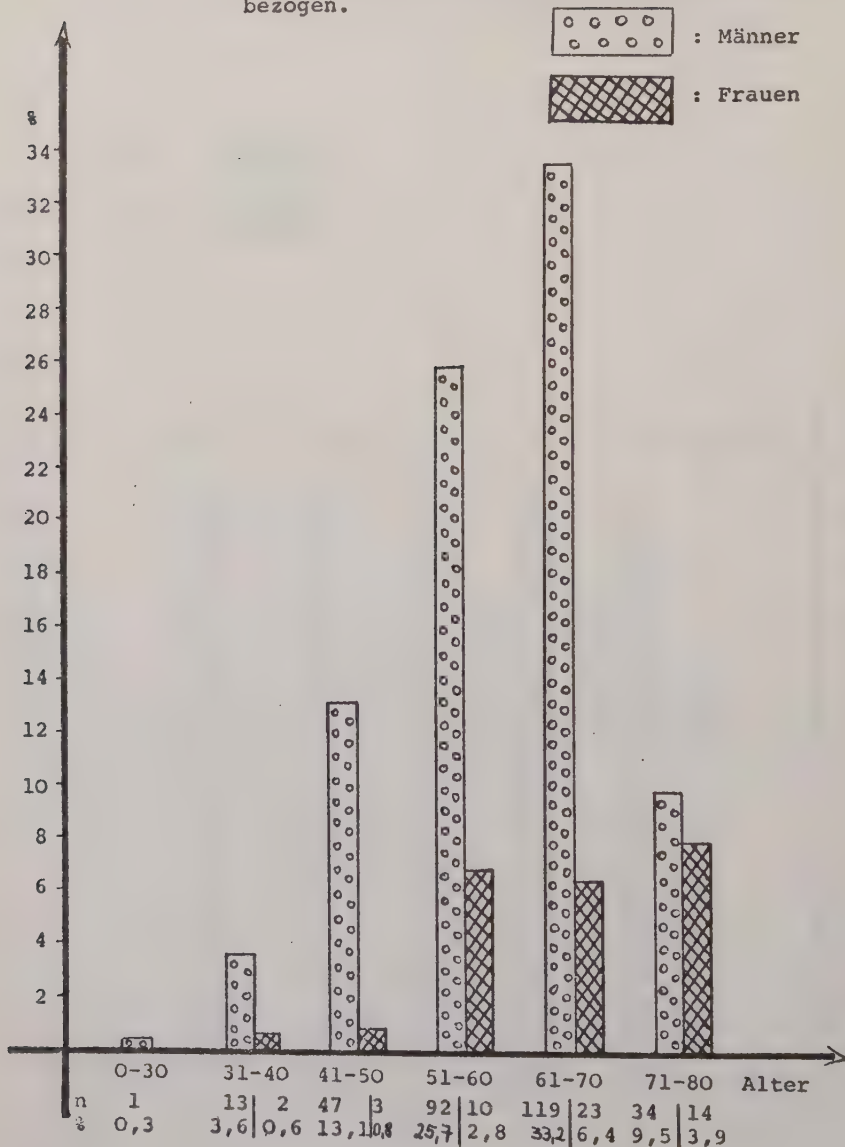
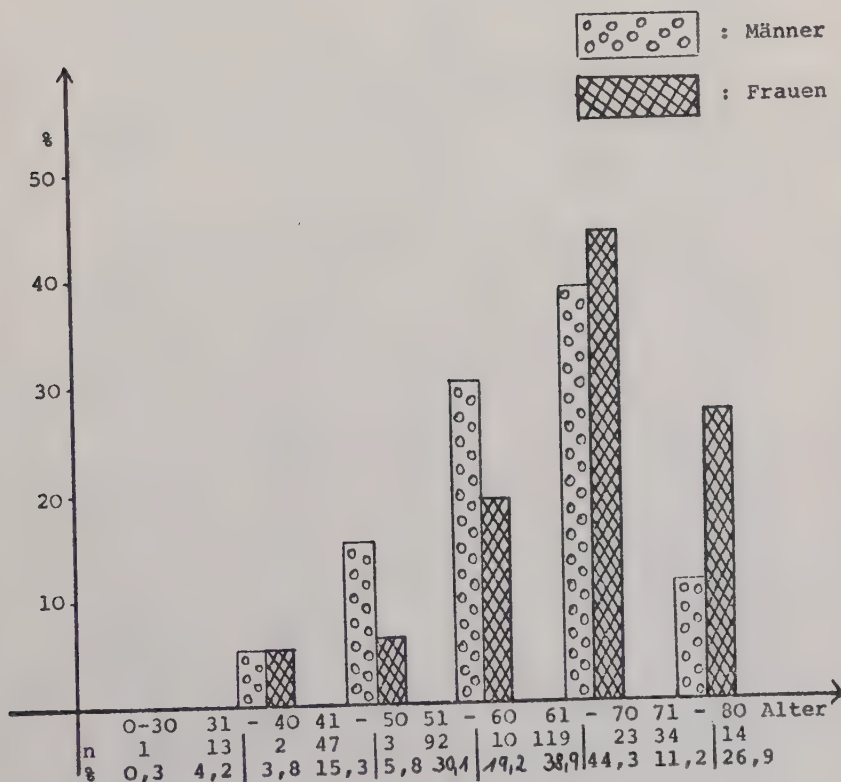


Abb. 5: Prozentuale Verteilung der Geschlechter innerhalb der einzelnen Altersgruppen (jeweils auf die Gesamtzahl der Männer und Frauen bezogen).



2. Prozentuale Verteilung der Patienten mit chronischem AVK nach Verschlußlokalisation im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Altersgruppen (Tab. IV. Abb. 6,7)

Die Einteilung der Patienten mit AVK nach Verschlußlokalisationstypen erfolgte, wie schon erwähnt, in 4 Gruppen. Am Gesamtkollektiv (Abb. 6) nimmt der Oberschenkeltyp den Hauptanteil ein: Von 358 wiesen 205 Patienten (=57,3 %) einen Oberschenkelarterienverschluß auf. Der Beckentyp - etwa ein Viertel der Fälle - ist der nächstnächste Verschlußlokalisationstyp. Bei 52 Patienten (=14,5 %) war der Arterienverschluß peripher lokalisiert und nur 8 Kranke zeigten einen Schultergürtel - oder Carotistyp. Letztere werden in der Gruppe "Sonstige" zusammengefaßt.

Die Häufigkeit der einzelnen Verschlußlokalisationen in den verschiedenen Altersgruppen wurde in der Tab. IV und Abb. 7 dargestellt. Der Beckentyp bevorzugt das 50. bis 70. Lebensjahr, wo er mehr als 25 % innerhalb der Altersgruppen ausmacht. Der Oberschenkeltyp kommt mit zunehmendem Alter immer häufiger vor und weist bei den Patienten in der 6. Lebensdekade einen Prozentsatz von 61,6 auf. Außer den Altersgruppen 0-30 und 30-40 Jahren, wo er nicht die 50 % erreicht, liegt sein Anteil zwischen 50 und 60 %. Die obliterierenden Veränderungen in den Unterschenkel- und Fußarterien - periphere Typen - kommen in jüngeren Jahren bevorzugt vor; mit dem Alter nimmt dieser Lokalisationstyp ab. Eine bestimmte Häufigkeit der übrigen Verschlußlokalisationstypen, die unter die Rubrik "Sonstige" fallen, kann wegen unzureichender Fallzahl keiner bestimmten Altersgruppe zugeordnet werden.

[illegible]

Abb. 6: Prozentuale Verteilung der AVK-Typen
im Gesamtkollektiv

	n	%
Beckentyp :	93	25,9
OS.-Typ :	205	57,3
Periph. Typ:	52	14,5
Sonstige :	8	2,3

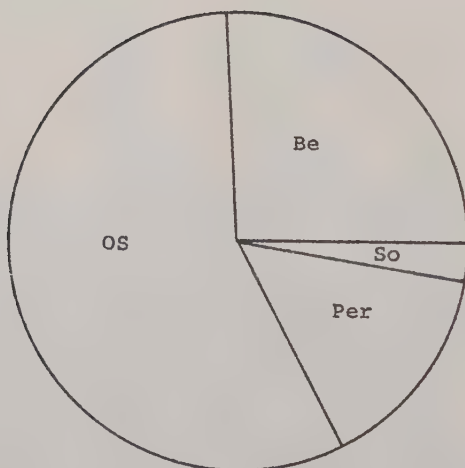
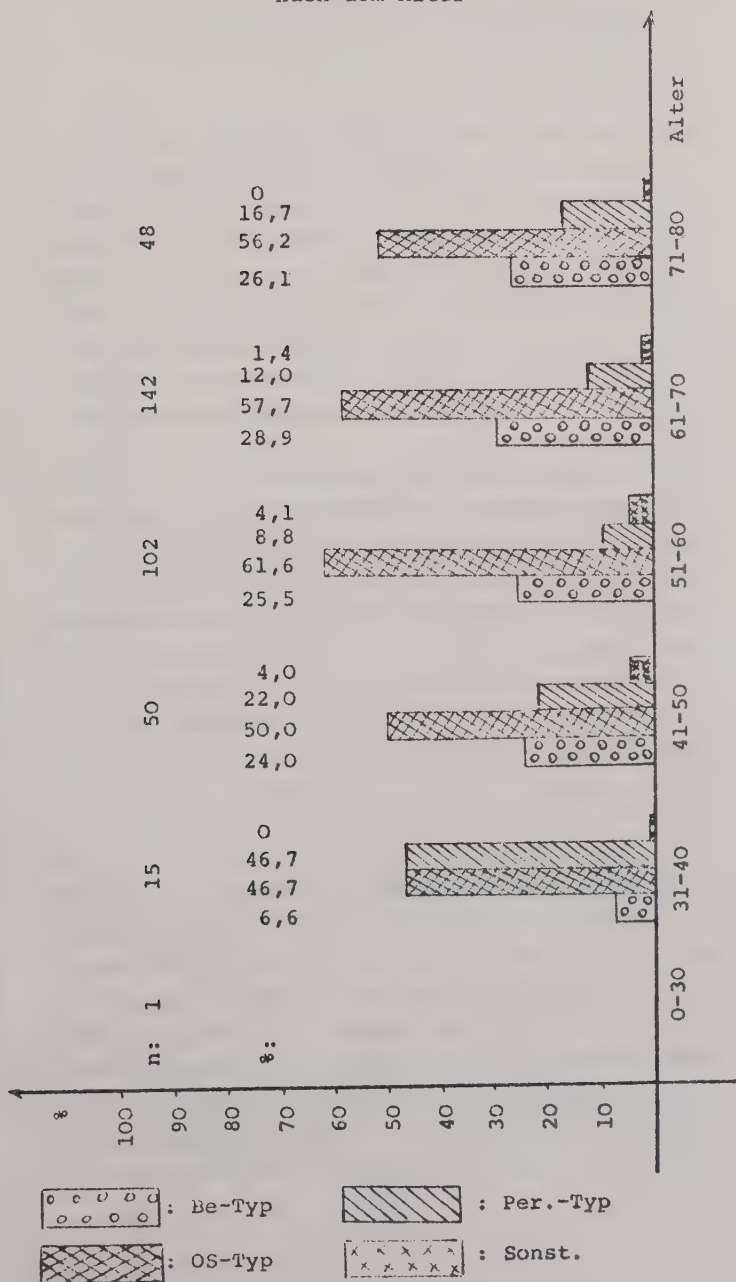


Abb. 7: Prozentuale Verteilung der AVK-Typen nach dem Alter



3. Beziehung zwischen Cholesterinwerten und arterieller Verschußkrankheit. (Tab.V,VI, Abb. 8,9)

Den Tabellen V und VI sind die folgenden in Altersabhängigkeit dargestellten Auswertungsergebnisse zu entnehmen: die Gesamtzahl der Patienten (N), die Zahl derer mit normalen (n_n) und derer mit pathologischen Cholesterinwerten (n_p) jeweils auch prozentual ausgedrückt, außerdem die Mittelwerte innerhalb einer Altersgruppe (M) und die Gesamtmittelwerte (M_g) mit Standardabweichungen (σ, σ_g), schließlich die Standardabweichungen der Mittelwerte (σ_M).

Die pathologischen Bereiche wurden innerhalb beider Gruppen nochmals unterteilt zur Verdeutlichung der Tatsache, daß in der AVK-Gruppe ein großer Teil - bei den über 50 Jahre alten Erkrankten sogar um 50 % - nicht nur leicht, sondern erheblich pathologisch abweicht. In der Vergleichsgruppe ist dies nicht der Fall; ihre pathologischen Cholesterinwerte sind nämlich mit Ausnahme von 5 Fällen (zwischen 300-399) alle zwischen 250 und 299 mg% zu finden.

Im Gesamtkollektiv der Patienten mit AVK lagen die Serumcholesterinwerte von 194 Patienten (=54,2 %) im normalen, von 164 (=45,8 %) im pathologischen Bereich. Die Verteilung in der Vergleichsgruppe, die aus 94 Patienten besteht, zeigt, daß etwa Dreiviertel der Patienten normale, und nur ein Viertel pathologische Werte aufweist. Die Tatsache, daß bei den Kranken mit arteriellem Verschuß pathologische Cholesterinwerte in einem viel höheren Prozentsatz zu finden sind, als in der Vergleichs-

Tab. V: Verteilung der normalen und pathologischen Cholesterinwerte bei Patienten mit AVK

Alter	N	N O R M A L				P A T H O L O G I S C H								
		n _n	♂	M (mg%)	σ	σ _M	250-299	300-399	>400	Res. n _p	♂	M (mg%)	σ	σ _M
0 - 30	[1]	[1]	[100]	177	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31 - 40	15	8	53,3	176	± 32,7	± 11,6	6	1	0	7	46,7	287	± 15,5	± 5,9
41 - 50	50	24	48,0	191	± 40,7	± 8,3	20	5	1	26	52,0	292	± 43,1	± 8,5
51 - 60	102	42	41,2	209	± 34,2	± 5,3	33	24	3	60	58,8	310	± 59,6	± 7,7 ³⁵
61 - 70	142	87	61,3	202	± 33,2	± 3,6	27	24	4	55	38,7	338	± 78,8	± 10,6
71 - 80	48	32	66,6	192	± 41,3	± 7,3	7	7	2	16	33,4	328	± 70,9	± 17,7
Summe	358	194		Mg 199,4 ±35,4			93	61	10	164		Mg 317,3 ±64,0		

35

Tab. VI: Verteilung der normalen und pathologischen Cholesterinwerte bei den Patienten in der Vergleichsgruppe

Alter	N	N O R M A L					P A T H O L O G I S C H							
		n_n	%	$\bar{M}$ (mg%)	σ	σ_M	n			ges. n_p	%	$\bar{M}$ (mg%)	σ	σ_M
				250-299	300-399	>400								
0 - 30	12	10	83,3	174	$\pm 30,8$	$\pm 9,7$	2	0	0	2	16,7	283	$\pm 21,1$	$\pm 14,9$
31 - 40	11	9	81,8	187	$\pm 40,3$	$\pm 13,4$	2	0	0	2	18,2	280	$\pm 25,5$	$\pm 18,0$
41 - 50	21	13	61,9	205	$\pm 35,5$	$\pm 9,8$	7	1	0	8	38,1	283	$\pm 23,0$	$\pm 8,1$
51 - 60	29	20	68,9	210	$\pm 24,8$	$\pm 5,5$	7	2	0	9	31,1	277	$\pm 18,4$	$\pm 6,1$
61 - 70	19	15	79,0	214	$\pm 25,4$	$\pm 6,6$	2	2	0	4	21,0	307	$\pm 34,9$	$\pm 17,5$
71 - 80	2	1	[50]	[158]			1	0	0	1	[50]	[255]		
Summe	94	68		Mg 200,8 $\pm 29,3$			21	5	0	26		Mg 283,3 $\pm 21,1$		

Abb. 8: Prozentuale Verteilung der pathologischen Cholesterin- und Triglyceridwerte bei Patienten mit AVK (A) und bei der Vergleichsgruppe (V).

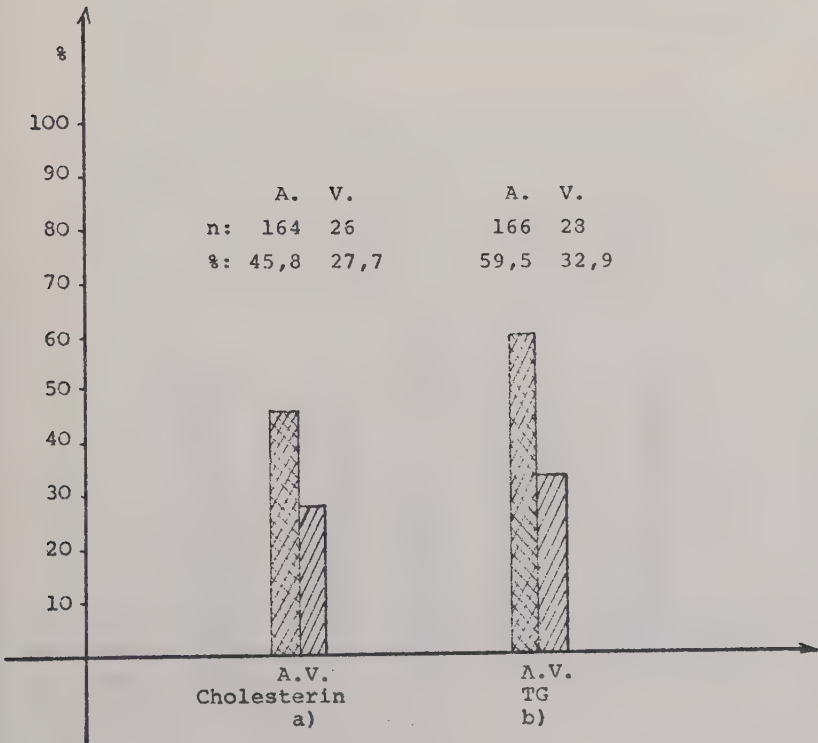
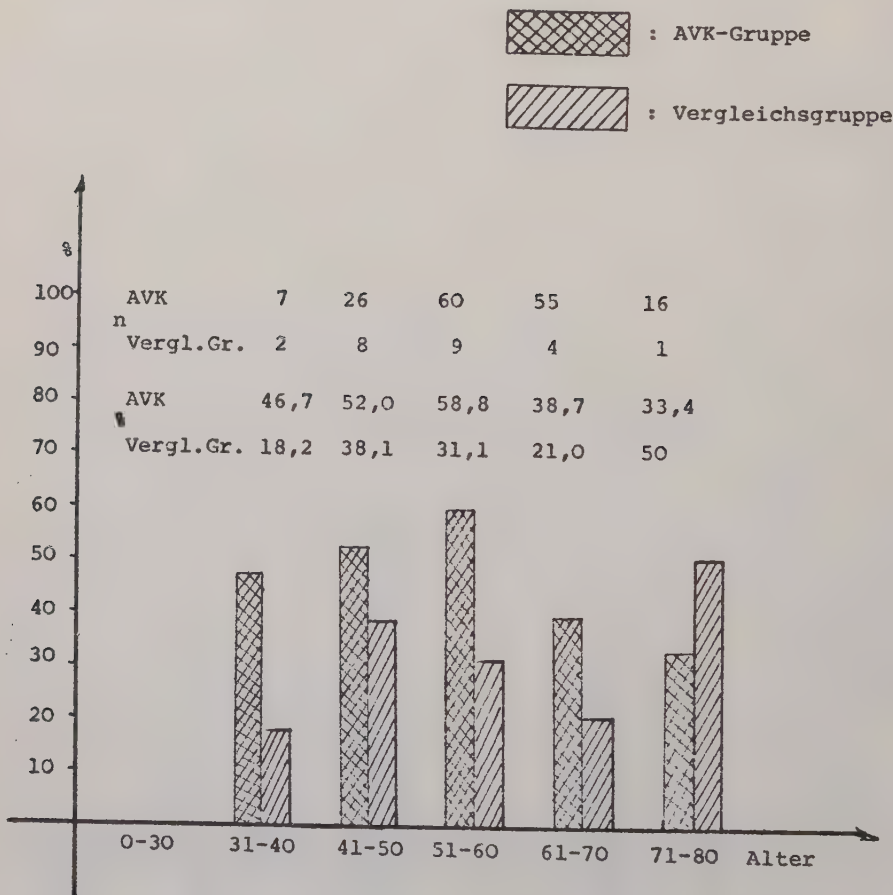


Abb. 9: Prozentuale Verteilung der pathologischen Cholesterinwerte in den einzelnen Altersgruppen bei Kranken mit arteriellem Verschluss und bei der Vergleichsgruppe



gruppe - wird durch die Abb. 8a dargestellt und mit dem χ^2 -Test als signifikant bestätigt. Betrachtet man dieses Verhältnis innerhalb der einzelnen Altersgruppen, kommt man zu ähnlichen Ergebnissen. Der prozentuale Anteil der pathologischen Werte liegt in jeder Altersklasse wesentlich höher, als der in der Vergleichsgruppe (Tab. V, VI, Abb. 9). Bei den 0-30-jährigen bietet sich keine Vergleichsmöglichkeit an, da in der AVK-Gruppe kein Patient mit pathologischem Cholesterinwert vorhanden ist. Im Falle der 71-80-jährigen Vergleichspatienten ist der 50 %ige Anteil von erhöhten Cholesterinwerten der geringen Anzahl der Kranken wegen nicht als charakteristisch zu bewerten.

Die Prozentzahlen in den Tab. V und VI zeigen in Abhängigkeit vom Alter eine steigende Tendenz, die besonders bei den Kranken mit Arterienverschluß deutlich in Erscheinung tritt. Dies gilt jedoch nur bis zu der Altersgruppe 51-60 einschließlich. Darüber hinaus kommt es zu einem Abfall der Prozentzahlen. In der Vergleichsgruppe fällt der prozentuale Anteil der pathologischen Cholesterinwerte schon in der Altersgruppe der 51-60-jährigen ab.

Die oben beschriebenen Verteilungsunterschiede der normalen und pathologischen Cholesterinwerte bei Patienten mit AVK und in der Vergleichsgruppe wurden statistisch mit dem χ^2 -Test geprüft. Dabei ergab sich in der AVK-Gruppe eine Signifikanz ($\chi^2 = 13,595$ bei $df = 4$: $p < 0,01$), d.h., daß die empirisch gefundene Verteilung verläßlich keine zufällige Verteilung, sondern mit hinreichender Wahrscheinlichkeit durch die Eigenart des untersuchten Kollektivs bedingt ist.

Bei den Patienten ohne AVK konnte keine Signifikanz der unterschiedlichen Verteilung von den normalen und pathologischen Cholesterinwerten nachgewiesen werden.

Die pathologischen Gesamtmittelwerte für Cholesterin errechneten sich bei den Patienten mit AVK auf $317,3 \pm 64,0$ mg%, bei den Vergleichspersonen auf $283,3 \pm 21,0$ mg%. Mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben konnte man statistisch sichern, daß die pathologischen Serumcholesterinwerte bei den Kranken mit Arterienverschluß signifikant höher liegen als die der Vergleichsgruppe ($t = 2,68$ bei $df = 188$: $p < 0,01$).

Wendet man aber den t-Test für unabhängige Stichproben statt für die Gesamtmittelwerte für die Mittelwerte innerhalb der einzelnen Altersgruppen an, d.h. vergleicht man die zur jeweils gleichen Altersgruppe der Kranken und der Vergleichspatienten gehörigen pathologischen Mittelwerte, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Dies liegt wahrscheinlich an der hohen Streuung der Mittelwerte in den einzelnen Altersgruppen.

Wie aus den Tab. V und VI zu ersehen ist, steigen die Mittelwerte dem Alter entsprechend an. Nur die Altersgruppe der 71-80-jährigen macht eine Ausnahme. Mit der Einweg-Varianzanalyse wurde diese Aussage statistisch untermauert:

1. Bei AVK-Patienten

a) mit normalen Cholesterinwerten:

Es zeigt sich zwar keine Signifikanz, wohl eine steigende Tendenz:

Quelle:	SS	df	MS	F
zw :	12285,006	4	3071,251	2,393
in :	241208,570	188	1283,024	-
T :	253493,576	192	-	-

b) mit pathologischen Cholesterinwerten:

Es läßt sich eine Signifikanz nachweisen ($F = 3,073$
bei $df\ 4/159 : p < 0,05$)

Quelle:	SS	df	MS	F
zw :	51665,141	4	12916,285	3,073
in :	668171,10	159	4202,333	-
T :	719836,241	163	-	-

2. bei Vergleichspatienten

a) mit normalen Cholesterinwerten:

Das Ergebnis: signifikant.

($F : 3,620$ bei $df\ 4/62 : p < 0,05$)

Quelle:	SS	df	MS	F
zw :	13402,657	4	3350,664	3,620
in :	57371,480	62	925,346	-
T :	70774,137	66	--	-

b) mit pathologischen Cholesterinwerten:

Die Unterschiede sind nicht signifikant.

Eine Zunahme der Serumcholesterinwerte im Falle 2b mit zunehmendem Alter ließ sich unabhängig davon, ob eine AVK vorliegt oder nicht, statistisch nicht sichern. Dies liegt unseres Erachtens an der geringen Zahl der Stichproben.

4. Zusammenhang zwischen Triglyceridwerten und arterieller Verschlußkrankheit (Tab. VII, VIII, Abb. 8b, 10)

Ähnlich den Tab. V und VI sind in den Tab. VII und VIII die Auswertungsergebnisse des Serumneutralfettgehaltes von Patienten mit AVK und Vergleichspatienten zusammengefaßt. Das hier vorliegende Material ist etwas kleiner - insgesamt 279 Patienten - als bei den vorherigen Untersuchungen über Zusammenhang zwischen den Cholesterinwerten und AVK, da nicht in jedem Falle Triglyceridwerte ermittelt wurden.

Von 279 Kranken mit Arterienverschluß wiesen 113 (=40,5 %) normale, 166 (=59,5 %) pathologische Neutralfettwerte auf. Bei den Vergleichspatienten zeigt sich das folgende Verhältnis: von 85 Personen wurden bei 57 (=67,1 %) normale, bei 28 (=32,9 %) pathologische Werte gefunden. Die Unterschiede zwischen den Prozentzahlen der pathologischen Triglyceridwerte bei Kranken mit Arterienverschluß und der Vergleichsgruppe sind noch deutlicher als bei den Cholesterinwerten (s. Abb. 8b).

Die prozentuale Verteilung für die einzelnen Altersgruppen wird in der Abb. 10 dargestellt, wobei die AVK-Gruppe jeweils einen wesentlich höheren Prozentsatz an pathologischen Triglyceridwerten aufweist als die Vergleichspatienten. Aus den Tab. VII, VIII und Abb. 10 ist zu ersehen, daß bei den Patienten mit AVK in den Altersgruppen der 41-70-jährigen der Anteil mit pathologischen Triglyceridwerten 60 % erreicht, sogar überschreitet, während in der Vergleichsgruppe ein prozentualer Anteil von etwa 40 % - bei den 51-60-jährigen nur 25 % - festzustellen ist. Oberhalb und unterhalb der genannten Altersgruppen ergaben sich niedrigere Prozentzahlen für die patho-

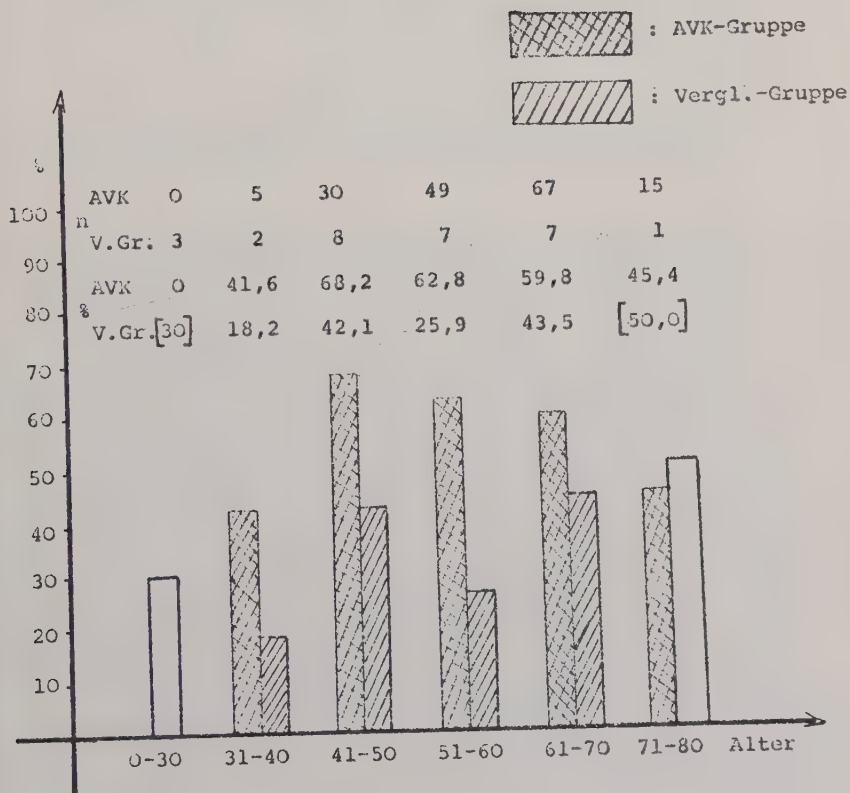
Tab. VII: Verteilung der normalen und pathologischen Triglyceridwerte
bei Patienten mit AVK

Alter	N	N O R M A L					P A T H O L O G I S C H									
		n _n	%	M _M (mg%)	σ	σ _M	n			Res. p.	%	M _M (mg%)	σ	σ _M		
							200-299	300-399	400							
0-30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
31-40	12	7	58,4	154	± 33,0	± 12,5	2	2	1	5	41,6	324	± 109,6	± 49,0		
41-50	44	14	31,8	155	± 31,0	± 8,3	17	6	7	30	68,2	352	± 201,2	± 36,7		
51-60	78	29	37,2	149	± 32,9	± 6,1	28	10	11	49	62,8	346	± 167,4	± 23,9		
61-70	112	45	40,2	153	± 29,5	± 4,4	41	15	11	67	59,8	333	± 197,4	± 24,1		
71-80	33	18	54,6	153	± 31,6	± 7,4	9	4	2	15	45,4	322	± 225,3	± 58,2		
Summe	279	113		Mg 152,3 ± 30,6			97	37	32	166		Mg 339,0 ± 186,3				

Tab. VIII: Verteilung der normalen und pathologischen Triglyceridwerte bei den Patienten in der Vergleichsgruppe

Alter	N	n _n	N O R M A L				P A T H O L O G I S C H							
			%	M (mg%)	σ	σ M	n			ges. n _p	%	M (mg%)	σ	σ M
							200-299	300-399	400					
0-30	10	7	70	115	± 40,7	± 15,4	2	1	0	3	30	274	± 65,3	± 37,7
31-40	11	9	81,8	127	± 45,0	± 15,0	0	1	1	2	18,2	362	± 67,2	± 47,5
41-50	19	11	57,9	152	± 31,6	± 9,5	7	1	0	8	42,1	236	± 36,2	± 12,8
51-60	27	20	74,1	153	± 28,0	± 6,3	6	0	1	7	25,9	260	± 74,9	± 28,3
61-70	16	9	56,3	155	± 34,9	± 11,6	5	0	2	7	43,5	275	± 31,8	± 30,9
71-80	2	1	[50]	[169]			1	0	0	1	[50]	[226]		
Summe	94	57		144,6 ± 32,9			21	3	4	28		264,4 ± 59,6		

Abb. 10: Prozentuale Verteilung der pathologischen Triglyceridwerte in den einzelnen Altersgruppen bei Patienten mit AVK und bei der Vergleichsgruppe



logischen Werte in beiden Kollektiven. In der Altersgruppe 0-30 Jahre war bei keinem Patienten mit AVK der Triglyceridgehalt bestimmt worden, bei Vergleichspatienten zwischen 71-80 Jahre lag nur eine Bestimmung vor, so daß für diese Altersgruppen kein Vergleich zu ziehen ist.

Zur statistischen Prüfung wurde - wie bei den Cholesterinwerten - der χ^2 -Test angewandt. Für die unterschiedliche Verteilung der normalen und pathologischen Werte innerhalb der Gruppe von Patienten mit AVK konnte das Vorhandensein einer Tendenz nachgewiesen werden. In der Vergleichsgruppe ließ sich weder eine Signifikanz sichern, noch lag eine Tendenz vor.

Berechnet man das Mittel aus allen erhöhten Triglyceridwerten, ergibt sich bei den Patienten mit AVK ein Wert von $339,0 \pm 188$ mg%, bei den Vergleichspersonen ein solcher von $264,4 \pm 59,6$ mg%. Die Unterschiede sind nach dem t-Test für unabhängige Stichproben signifikant ($t = 2,089$ bei $df\ 192 : p < 0,05$). Dadurch kann es als statistisch gesichert gelten, daß die pathologischen Triglyceridwerte bei den Verschußpatienten in einem signifikant höheren Bereich liegen, als diejenigen der Vergleichsgruppe.

Auch wenn man die pathologischen Mittelwerte in den einzelnen Altersgruppen der zwei Kollektive (AVK und Vergleichsgruppe) gegenüberstellt, zeigen sich in der AVK-Gruppe im allgemeinen wesentlich höhere Werte als in den entsprechenden Altersgruppen der Vergleichspersonen (Tab. VII und VIII). Eine Ausnahme bildet die Altersklasse der 31-40-jährigen, die aber in der Vergleichsgruppe nur mit 2 Personen vertreten ist.

Bei der Prüfung dieser Mittelwertunterschiede mit dem t-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich keine Signifikanz. Es liegt wahrscheinlich wiederum

an den hohen Standard-Abweichungen der Mittelwerte in der AVK-Gruppe.

Weiterhin wurde geprüft, ob auch bei den Triglyceriden - den Cholesterinen ähnlich - eine altersabhängige Zunahme der Mittelwerte (M) statistisch nachweisbar ist. Beim Vergleich der voneinander unabhängigen Mittelwerte mit der Einweg-Varianzanalyse ergab sich keine Signifikanz. Es ist also statistisch aus diesem Kollektiv nicht beweisbar, daß die Serumneutralfette mit dem Alter immer höhere Werte erreichen.

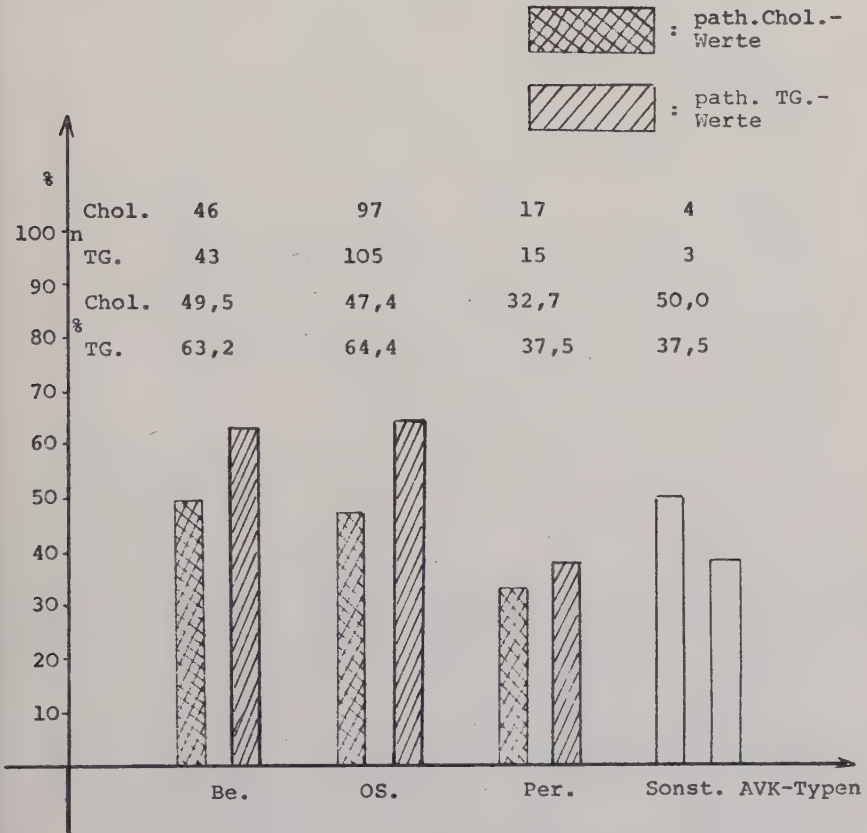
5. Zusammenhang zwischen Cholesterin- bzw. Neutralfettwert und Verschlußlokalisation (Tab. IX, Abb. 11)

Es stellt sich die Frage, ob zwischen pathologischen Cholesterin- bzw. Triglyceridwerten und den einzelnen Lokalisationstypen der arteriellen Verschlußkrankheit Zusammenhänge bestehen. Aus der Abb. 11 geht hervor, daß der Anteil der pathologischen Cholesterin- und Triglyceridwerte beim Becken- und Oberschenkeltyp der schon bekannten Verteilung im Gesamtkollektiv entspricht (s. Abb. 8). Bei den Patienten mit peripherem Verschlußtyp findet man einen niedrigeren Anteil mit pathologischen Werten als im Gesamtkollektiv der AVK. Dies läßt sich damit erklären, daß der periphere Lokalisationstyp häufiger bei Patienten der jüngeren Altersgruppen vorkommt, in denen auch die pathologischen Cholesterin- und Triglyceridwerte in relativ geringerem Prozentsatz erscheinen.

Tab. IX : Zusammenhang zwischen Cholesterin- bzw. Triglyceridstoffwechsel und Verschlusskalkulationstypen

AVK-Typ	C H O L.				T G.			
	n	normal	%	n	normal	%	n	path.
Be	93	47	50,5	46	25	36,8	43	63,2
Os	205	108	52,6	97	58	35,6	105	64,4
Per	52	35	67,3	17	25	62,5	15	37,5
Sonst.	8	4	[50]	4	5	62,5	3	37,5
Summe	194			164	113		166	

Abb. 11: Zusammenhang zwischen Cholesterin- bzw. TG-werten und Verschlusslokalisationstypen



6. Diabetische Stoffwechsellage und ihr Verhältnis zu Serumneutralfetten und-Cholesterin im Gesamtkollektiv der Patienten mit arterieller Verschußkrankheit (Tab. X, Abb. 12,13)

Von den 358 Patienten mit Arterienverschuß konnte bei 105 (=29,3 %) ein gestörter Glukosestoffwechsel (fast immer mit der oralen Glukosebelastung, s. Methodik) ausgeschlossen werden. 65 Kranke mit Arterienverschuß (=18,1 %) zeigten einen subklinischen, 61 (17,1 %) einen manifesten Diabetes; insgesamt wiesen also 126 Patienten (=35,2 %) eine diabetische Stoffwechsellage auf. Bei einem ziemlich beträchtlichen Teil des Patientengutes (127 Fälle = 35,5 %) konnte man nachträglich keine Angaben in Bezug auf den Zuckerstoffwechsel finden, da entweder keine Angaben vorlagen, oder nur solche über die Nüchternblutzuckeruntersuchung oder das Tagesprofil. Da nach diesen Angaben eine Zuordnung in eine der obengenannten 3 Gruppen nicht möglich war, wurden diese Patienten in einer gesonderten Gruppe zusammengefaßt.

Die prozentuale Verteilung der Kranken mit Arterienverschuß nach der diabetischen Stoffwechsellage ist in der Abb. 12a dargestellt. Abb. 12b dagegen erfaßt nur diejenigen Patienten mit AVK, deren Kohlehydratstoffwechsel bekannt ist. Sie zeigt, daß aus diesem Kollektiv mehr als die Hälfte der Patienten einen subklinischen oder manifesten Diabetes aufweist. Besonders interessant erschien die Prüfung des Zusammenhangs zwischen dem Kohlehydratstoffwechsel einerseits und Neutralfett- bzw. Cholesterinstoffwechsel andererseits.

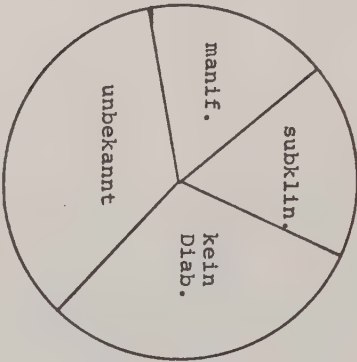
Betrachtet man die Prozentzahlen der pathologischen Cholesterin- und Triglyceridwerte in Abhängigkeit von der Glukosestoffwechsellage (Tab. X, Abb. 13) sieht man, daß die Lipidwerte kaum Unterschiede in den einzelnen Kohlehydratstoffwechselgruppen auf-

Tab. X: Diabetische Stoffwechsellaage und ihr Verhältnis zu den Serumneutral-
fetten und Cholesterin im Gesamtkollektiv der Patienten mit
arteriellem Verschuß

Diab. Stoffwechsel- lage	Gesamt		CHOL.			T.G.					
	N	%	normal n _n	%	n _p	path. n _p	%	n _p	path. n _p		
unbekannte diab. Stoff- wechsellage	127	35,5	68	53,5	59	46,5	73	35	48,0	38	52,0
kein Diabe- tes	105	29,3	53	50,5	52	49,5	100	37	37,0	63	63,0
subklinisch- Diabetes	65	18,1	40	61,5	25	38,5	61	25	41,0	36	59,0
manifestes Diabetes	61	17,1	33	54,1	28	45,9	45	16	35,6	29	64,4
	358		194		164			113		166	

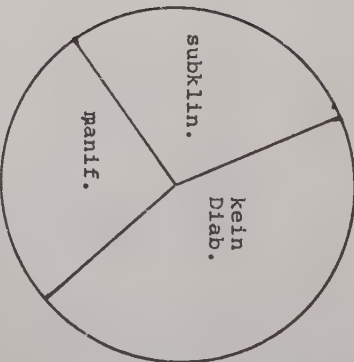
Abb. 12: Prozentuale Verteilung der Patienten mit AVK nach diabetischer Stoffwechsellaage

N: 358	
kein Diabetes:	n
subklin. Diab.:	105
manifest. Diab.:	65
unbekannt:	61
	127
	%
	29,3
	18,1
	17,1
	35,5



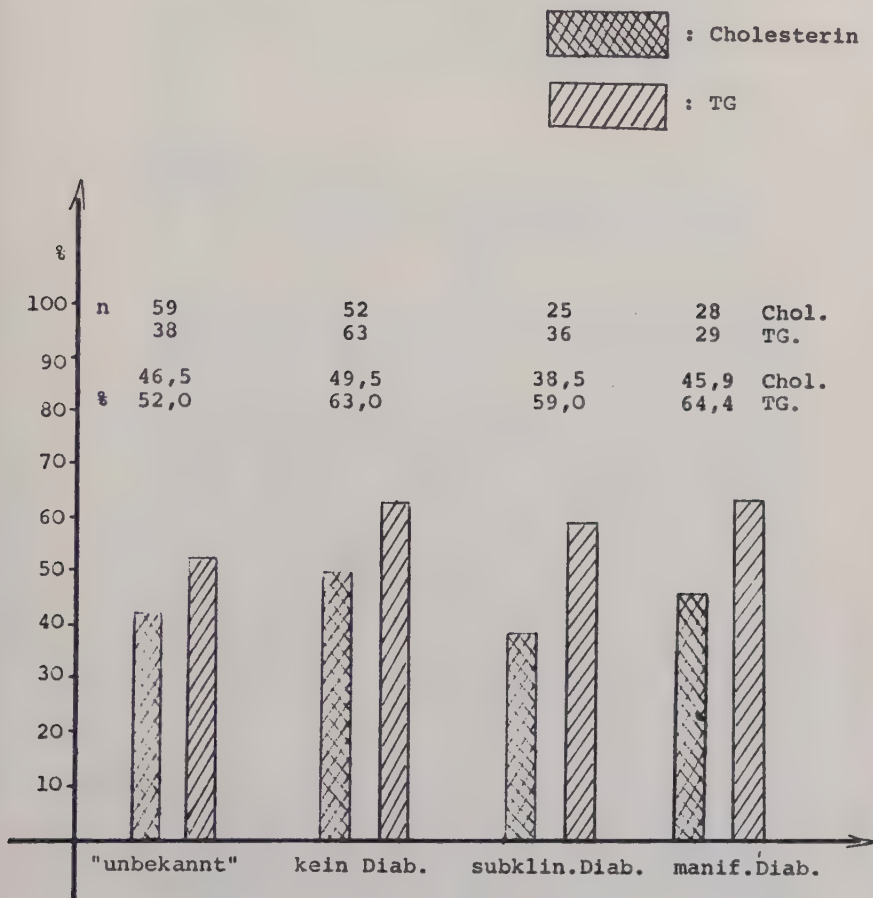
a) mit der Gruppe "unbekannte diabetische Stoffwechsellaage"

N: 231	
kein Diabetes:	n
subklin. Diab.:	105
manifest. Diab.:	65
	61
	%
	45,5
	28,1
	26,4



b) ohne die Gruppe "unbekannte diabetische Stoffwechsellaage"

Abb. 13: Prozentuale Verteilung der pathologischen Cholesterin- und TG-Werte bei verschiedenen diabetischen Stoffwechsellagen



weisen. Der prozentuale Anteil der pathologischen Cholesterinwerte wird bei den subklinischen und manifesten Diabetikern - im Vergleich zu denen ohne Diabetes - eher kleiner. Diese Unterschiede sind aber so minimal, daß sie nach den statistischen Regeln des χ^2 -Tests als nicht signifikant anzusehen sind. Hypertriglycerid- bzw. Hypercholesterinämien und subklinischer bzw. manifester Diabetes scheinen im hier untersuchten AVK-Kollektiv unabhängig voneinander vorzuliegen.

7. Zusammenhang zwischen diabetischer Stoffwechsel- lage und Verschlußlokalisationstypen (Tab. XI)

Aus der Tab. XI geht hervor, daß die periphere Verschlußlokalisation bevorzugt bei Diabetikern vorkommt. Während von den Patienten mit AVK vom Beckentyp 16,3 %, von denen mit Oberschenkeltyp nur 14,6 % einen manifesten Diabetes aufweisen, waren von den Kranken mit peripherem Lokalisations-
typ 28,9 % manifeste Diabetiker. Faßt man subklinischen und klinischen Diabetes zusammen, erhöht sich der Anteil der Diabetiker beim peripheren Typ auf 38,5 %, während die entsprechenden Zahlen für die Oberschenkeltyp 35,0 % und für den Beckentyp auf 34,5 % ansteigen. Das bedeutet andererseits, daß der Anteil der subklinischen Diabetiker bei den proximalen Lokalisationstypen zunimmt. Allerdings sind unter den Patienten mit proximalen Verschlüssen auch solche enthalten, die ursprünglich eine periphere Verschlußlokalisation hatten und erst später ihre Oberschenkel- bzw. Beckenarterienverschlüsse hinzubekommen haben. Einige von ihnen wiesen zum Zeitpunkt der Erfassung auf der anderen Seite noch einen peripheren Verschlußtyp auf. (Diese Fälle wurden aber nach der jeweils proximalsten Verschlußlokalisation rubriziert).

Tab. XI: Zusammenhang zwischen diabetischer Stoffwechsella-
ge und Verschlul3lokalisationstypen

Diab. Stoffwech- sellage Ver- schlu3- typen	unbekannt		kein Diabetes		subklinischer Diabetes		manifeste Diabetes		Summe	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Beckentyp	34	36,5	27	29,0	17	18,2	15	16,3	93	100
Oberschenkeltyp	73	35,6	60	29,4	42	20,4	30	14,6	205	100
Peripherer Typ	18	34,6	14	26,9	5	9,6	15	28,9	52	100
Sonstige	1	12,5	5	62,5	1	12,5	1	12,5	8	100
Summe	127		105		65		61		358	

B. Experimentelle Befunde

1. Serumlipidveränderungen nach intraarterieller Infusion von Wasserstoffperoxyd-Lösung beim Menschen (Tab. XII u. XIII)

10 Patienten mit einer arteriellen Verschußkrankheit vom Oberschenkel- bzw. peripheren Typ verschiedener Stadien erhielten Infusionen von 0,25 %igem Wasserstoffperoxyd in die A.femoralis. Um einen evtl. Einfluß des Wasserstoffperoxyds auf die Höhe der Serumfette zu erfassen, wurden in dem vor und nach der Wasserstoffperoxyd-Infusion aus der A. und V.femoralis entnommenen Blut-Neutralfett und Cholesterin bestimmt.

a) Versuchsplan

Die Patienten erschienen zu der Untersuchung nüchtern, um damit postprandiale Serumfettveränderungen auszuschließen. In Lokalanästhesie mit Novocain wurden die Arteria und Vena femoralis unterhalb des Ligamentum inguinale punktiert. Während der Vorperiode infundierten wir in die A.femoralis 20 Minuten lang eine isotonische Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min mittels einer Infusionspumpe.^{x)} Danach wurden aus der A. und V.femoralis je 10 ml Blut entnommen, und sofort mit 0,2 ml EDTA versetzt. Anschließend wurde eine 0,25 %ige Lösung von Wasserstoffperoxyd in physiologischer Kochsalzlösung wiederum mit einer Geschwindigkeit von 1 ml/min über einen Zeitraum von 15 Minuten hinweg infundiert. Zu erneuten Serumfettbestimmungen wurden am Ende dieser Infusion wieder je 10 ml Blut aus den beiden Femoralgefäßen entnommen.

Bei einem Patienten wurde eine intraaortale In-

x) Perfusor der Fa. Braun, Melsungen

fusion von Wasserstoffperoxydlösung durchgeführt. Dem 66-jährigen Patienten mit der Diagnose Becken-Oberschenkel-Typ rechts Stadium IV war zur Durchführung einer hochdosierten antibiotischen Therapie ein "Dauerkatheder" von der linken Art.femoralis aus in die Aorta abdominalis eingeführt worden. Auf diese Weise hatten wir Gelegenheit, zwischenzeitlich auch eine intraaortale Wasserstoffperoxyd-Infusion durchzuführen. Die Infusion von physiologischer Kochsalzlösung dauerte hierbei 40 Min., im Anschluß daran erhielt dieser Patient 0,5 %ige Wasserstoffperoxydlösung über 90 Minuten. In diesem Falle stand nur venöses Blut aus der rechten V. femoralis zur Blutfettbestimmung zur Verfügung.

b) Verträglichkeit der Wasserstoffperoxydinfusionen

Die intrafemorale Infusionen wurden von den Patienten ohne subjektive Beschwerden vertragen. Lediglich bei solchen im Stadium III konnte es durch den Wegfall der im Stehen vorhandenen hydrostatischen Blutdruckerhöhung zu einer Abnahme der Durchblutung mit Auftreten von Ruheschmerzen kommen.

Bei der intraaortalen Infusion von 0,5 %igem Wasserstoffperoxyd konnte die Geschwindigkeit von 1 ml/min nicht während der gesamten Infusionszeit beibehalten werden, da der Patient 15 Minuten nach Infusionsbeginn unangenehme Sensationen in der Außenseite des rechten Oberschenkels und in der Wade verspürte. Darauf wurde die Infusion vorübergehend für 10 Minuten mit halber Geschwindigkeit - 0,5 ml/min - fortgeführt, bis die Beschwerden abgeklungen waren.

c) Ergebnisse

Die Tab. XII zeigt die Cholesterin- und Neutralfettwerte, die vor und nach der Infusion der Wasserstoffperoxyd-Lösung aus dem Blut der Femoralgefäße bestimmt wurden. Die Ergebnisse stammen aus Doppelbestimmungen. Die Konzentrationen unter dem Einfluß der Infusion weisen keine einheitliche Tendenz auf. Die Schwankungen der Cholesterinkonzentrationen sind wesentlich kleiner als die der Neutralfette.

Der t-Test für Paardifferenzen ergibt keine Signifikanz. Nach diesen Ergebnissen ist eine durch Wasserstoffperoxyd-Infusion bedingte Veränderung der Serumneutralfett- oder Serumcholesterinkonzentration im Sinne einer Abnahme oder Zunahme nicht nachweisbar.

Berechnung der Präzision

Die Präzision der Methode für die Cholesterin- und Neutralfettbestimmung wurde jeweils mit dem Mittelwert ($\bar{x}$), der Standardabweichung (s) und dem Variationskoeffizienten (V) charakterisiert. Hierzu waren Doppelbestimmungen nötig.

Mittelwert: $\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$

$\sum x_i$: Summe der Einzelwerte

n : Anzahl der Bestimmungen

Tab.: XII: Serumlipidveränderungen nach intraarterieller Infusion von
Wasserstoffperoxyndlösung beim Menschen

n	A r t e r i e				V e n e			
	C H O L. (mg%)		T G (mg%)		C H O L. (mg%)		T G (mg%)	
	vor	nach Diff.	vor	nach Diff.	vor	nach Diff.	vor	nach Diff.
1	215	197 -18	212	235 +23	202	195 - 7	235	163 -72
2	239	239 ± 0	175	122 -53	235	232 - 3	150	115 -35
3	179	173 - 6	183	143 -40	179	178 - 1	139	216 +77
4	206	195 -11	329	348 +19	198	191 - 7	307	346 +39
5	172	170 - 2	66	98 +32	177	177 ± 0	56	85 +29
6	178	182 + 4	66	98 +32	196	191 - 5	103	75 -28
7	182	213 +31	198	264 +66	227	222 - 5	151	62 -89
8	175	187 +12	113	94 -19	177	160 -17	81	113 +32
9	177	187 +10	188	160 -28	196	180 -16	169	160 - 9
10	168	211 +43	94	131 +37	151	191 +40	85	103 +18

Präzision in der Serie aus Doppelbestimmungen

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_1 - x_2)^2}{2 m}}$$

- x_1 : 1. Bestimmung
 x_2 : 2. Bestimmung
 x_1, x_2 : eine Doppelbestimmung
 m : Anzahl der Doppelbestimmungen

Variationskoeffizient: $v = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100$

	Cholesterin	Triglyceride
Anzahl der Doppelbestimmungen	14	30
Mittelwert (mg/100 ml)	172	126
Streuung (mg/100 ml)	11,1	12,4
Variationskoeffizient (%)	6,43	9,83

2. In vitro-Inkubations-Versuche menschlicher Aortenstücke mit Wasserstoffperoxyd

a) Versuchsansatz

Aus postmortalen, stark sklerotischen Aorten^{x)} wurden runde Stücke von 1 cm Durchmesser ausgestanzt und in zwei Reagenzgläsern mit je 1 ml 0,25 molarer Saccharoselösung gebracht. In das erste Reagenzglas (Ansatz A) wurden innerhalb der nächsten 15 Minuten

x) Herrn Prof. Dr. J. Kracht, Direktor des Pathologischen Institutes der Justus Liebig-Universität Gießen sei für die Erlaubnis zur Entnahme der Gewebstücke bestens gedankt.

unter Schütteln nochmals 1 ml 0,25 molare Saccharose, in das zweite (Ansatz B) 1 ml 1%iges Wasserstoffperoxyd in Saccharose infundiert.

Zwei andere Reagenzgläser enthielten 3 Scheiben sklerotischen Aortengewebes in jeweils 2,5 ml von beliebigen Patienten stammendes EDTA-Blut.

Anschließend wurde in das eine (Ansatz C) innerhalb 15 Minuten unter Schütteln 2,5 ml Ringer-Lösung, in das andere (Ansatz D) 2,5 ml Ringer-Lösung mit 1 %igem Wasserstoffperoxyd infundiert.

Zu untersuchen war, ob

die Überstände der mit Wasserstoffperoxyd behandelten Gewebeproben einen höheren Gehalt an Neutralfetten aufwiesen als jene ohne Wasserstoffperoxyd-Behandlung und ob

diesbezüglich ein Unterschied zwischen Saccharose-Lösung und Blut bestand.

Neutralfettbestimmungen wurden in den Überständen 15, 30 und 60 Minuten nach Versuchsbeginn durchgeführt. Hierzu war jeweils 0,2 ml Überstand notwendig. Aus dem Blut-Ringer-Lösung-Gemisch (5 ml) wurde für jede Bestimmung 1 ml entnommen und in der Mikrozentrifuge abzentrifugiert.

Versuchsplan schematisch:

A		B		C		D	
1 ml 0,25 mol Saccharose	1 ml 0,25 mol Saccharose	1 ml 0,25 mol Saccharose	2,5 ml EDTA- Blut	2,5 ml EDTA- Blut			
+ 1 Scheibe Aorta	+ 1 Scheibe Aorta	+ 1 Scheibe Aorta	+ 3 Scheiben Aorta	+ 3 Scheiben Aorta			
+ 1 ml 0,25 mol Saccharose	+ 1 ml 0,25 mol Saccharose mit 1% H_2O_2	+ 2,5 ml Rin- ger-Lösung	+ 2,5 ml Rin- ger-Lösung mit 1% H_2O_2				

x)

Menge des entnommenen
überstandes

nach 15 Min.: 0,2 ml	0,2 ml	1 ml	1 ml
30 Min.: 0,2 ml	0,2 ml	1 ml	1 ml
60 Min.: 0,2 ml	0,2 ml	1 ml	1 ml

x) innerhalb von 15 Minuten unter Schütteln zugegeben.

b) Ergebnisse

Insgesamt konnten mit Proben aus sieben verschiedenen Aorten im obigen Sinne komplette Versuchsserien durchgeführt werden. Ihre Ergebnisse sind in Tab. XIII zusammengefaßt. Die höheren Konzentrationen in den Ansätzen C und D sind durch den Neutralfettgehalt des als Lösungsmittel zugegebenen Blutes bedingt. Die aus den Doppelbestimmungen stammenden Werte weisen nur kleine Differenzen auf, die keine einheitliche Richtung zeigen und methodisch bedingt sein dürften.

Mit dem t-Test für Paardifferenzen wurden die nach 15 und 60 Minuten gewonnenen Maßergebnisse der Versuchsansätze A - D miteinander verglichen. Dabei ergab sich weder eine Tendenz, noch lag eine Signifikanz vor. Somit konnte nicht nachgewiesen werden, daß aus den mit Wasserstoffperoxyd behandelten Gewebeproben eine größere Menge an Triglyceriden herausgelöst wurde als aus jenen ohne Wasserstoffperoxyd-Zusatz. Diesbezüglich konnte man auch keinen Unterschied zwischen Saccharose-Lösung und Blut als Lösungsmittel ermitteln.

T R I G L Y C E R I D B E S T I M M U N G E N (Mg%) aus

n	Ansatz A				Ansatz B				Ansatz C				Ansatz D			
	15	30	60	Min.	15	30	60	Min.	15	30	60	Min.	15	30	60	Min.
I.	26,1	26,1	26,1		20,9	20,9	46,9		91,2	91,2	78,2		78,2	104,3	93,8	
II.	26,1	26,1	26,1		41,7	26,1	26,1		31,3	81,3	52,1		41,7	36,5	31,3	
III.	18,3	39,1	39,1		33,9	39,1	39,1		57,4	57,4	65,2		57,4	60,0	75,6	
IV.	54,7	33,9	44,3		41,7	41,7	46,9		67,8	65,2	65,2		67,8	62,6	70,4	
V.	44,3	33,9	44,3		39,1	39,1	44,3		78,2	75,6	83,4		55,2	70,4	70,4	
VI.	33,9	41,7	41,7		44,3	44,3	36,5		52,1	57,4	52,1		54,7	41,7	52,1	
VII.	26,1	31,3	52,1		41,7	52,1	41,7		57,4	52,1	57,4		57,4	52,1	57,4	

IV. Diskussion

A. Klinische Befunde

Zunächst stellt sich die Frage, ob sich unser Krankengut hinsichtlich Alter und Geschlecht ähnlich zusammensetzt, wie das anderer angiologischer Abteilungen?

Vergleicht man unsere Ergebnisse hinsichtlich Alters- und Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs mit Ergebnissen anderer Arbeiten, so sind weitgehende Übereinstimmungen festzustellen. W. Fischbacher (12) fand, daß 88 % seines Patientenkollektivs männlichen, 12 % weiblichen Geschlechtes sind (bei uns 85,4 % und 14,6 %). Die Altersverteilung der beiden Patientengruppen zeigt allerdings Abweichungen: Während 1/3 der männlichen Patienten beim W. Fischbacher bis zu 51, 1/3 derer 51-60, 1/3 über 60 Jahre alt sind, ist bei uns die Zahl der jüngeren männlichen Patienten niedriger, die der älteren größer (Patienten bis 51 Jahre 19 %; Patienten im Alter von 51 bis 60 Jahre: 31 %; Patienten über 51 Jahre 50 %). Dieser Unterschied mag daran liegen, daß bei Fischbacher das Manifestationsalter der arteriellen Gefäßkrankheiten, bei uns das Alter während der stationären bzw. ambulanten Behandlung berücksichtigt wurde. Weiterhin stützt sich die Arbeit von Fischbacher nur auf diejenigen Patienten, "welche mit Beschwerden infolge einer chronischen arteriellen Durchblutungsstörung der Extremitäten selbst die Poliklinik aufgesucht hatten oder vom Hausarzt überwiesen worden waren. Patienten mit arteriellen Zufallsbefunden ... wurden hier nicht berücksichtigt." Daß in unserem Patientengut die höhere Altersklasse eine wesentlich größere Prozentzahl einnimmt, erklärt sich dagegen dadurch, daß es hier nicht nur um Poliklinik-

Patienten, sondern auch um Stationäre handelt und auch um solche, die mit anderen Krankheiten die Klinik aufgesucht haben, aber als Zufallsbefund eine AVK vorlag.

In der Arbeit von Hacker und Decker (17) wurde ein Kollektiv von 769 Patienten untersucht, 703 männlichen (91,5 %) und 66 (8,5 %) weiblichen Geschlechtes. Der Anteil der männlichen Patienten ist in diesem Kollektiv noch größer als in unserem. Die prozentuale Abweichung liegt aller Wahrscheinlichkeit nach daran, daß die beiden Autoren nur die arterielle Verschlußkrankheit der unteren Extremitäten berücksichtigt hatten. Dieser Lokalisationstyp kommt bevorzugt bei Männern vor. Das mittlere Erkrankungsalter bei den Patienten dieses Kollektivs 51,6 Jahre, bei den Patientinnen 63,9 Jahre. Wie also auch in unserer Arbeit, ist hier genauso eine altersabhängige Zunahme des prozentualen Anteils bei Frauen festzustellen. Der verzögerte Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bei den weiblichen Patienten vor der Menopause wird der prohibitiven Wirkung der weiblichen Sexualhormone auf die Entwicklung obliterierender Gefäßprozesse zugeschrieben. Weiterhin ist eine bemerkenswerte Feststellung dieser Arbeit, daß beide Altersverteilungskurven des männlichen Kollektivs, sowohl die nahezu linear ansteigende der Erkrankungsalter, als auch die eher parabolisch ansteigende der Klinikalter, zeigen einen eindeutig eingipfligen Verlauf, was das Vorhandensein zweier grundsätzlich verschiedener Gefäßleiden bei jüngeren und bei älteren Menschen unwahrscheinlich erscheinen läßt.

Die Feststellung von Beyrer, May und Sailer (1), daß die obliterierenden Gefäßprozesse bei Männern 7 mal häufiger vorkommen als bei Frauen, steht unseren Ergebnissen noch näher als das der oben genannten Arbeit, obwohl es hier auch um periphere Lokalisationstypen geht.

Weiterhin soll die Frage beantwortet werden, ob die Verteilung der Verschlußlokalisationstypen unseres Kollektivs ähnlich ist, wie die anderer Kollektive.

Born und Müller-Wiefel (3) fanden, daß am weitest häufigsten (ca. 2/3 aller Fälle) der OS-Typ zur Beobachtung kommt, während der Becken- und US-Typ (1/3 aller Fälle) in etwa gleicher Häufigkeit folgen. Bei Jipp (23) zeigt sich die folgende Lokalisationsverteilung: OS-Typ: 44,5 %; Beckentyp: 12,3 %; US-Typ: 41,4 %. Nach den statistischen Werten von Ratschow sind 57,3 % aller Verschlüsse zum OS-Typ, 25,9 % zum Beckentyp und 14,5 % zum peripheren Typ einzureihen.

Aus den obengenannten und aus unseren Ergebnissen geht hervor, daß der am häufigsten vorkommende Lokalisationstyp der OS-Typ ist. Die Tatsache, daß die Prozentzahlen in den einzelnen Arbeiten voneinander abweichen, ist durch die verschiedenen Einteilungsprinzipien und wahrscheinlich auch durch die Zusammensetzung des Patientengutes in den verschiedenen Fachkliniken zu erklären. Es ist verständlich, daß in einer chirurgischen Klinik diejenigen Lokalisationstypen überwiegen (s. Arbeit von Born und Müller-Wiefel), die noch die Chancen haben, chirurgisch behandelt werden zu können. Die hohe Prozentzahl der peripheren Verschlußtypen bei Jipp erklärt sich dadurch, daß er die bei einem Patienten vorkommenden sämtlichen Verschlußlokalisationen statistisch auswertet. So befanden sich bei 100 Kranken mit arteriellem Verschluß 231 Obturationen. Wir haben nach rein klinischen Kriterien die am weitesten proximal liegende Lokalisation berücksichtigt. Die Diagnosen wurden nicht in jedem Fall angiographisch gestellt. Diese Tatsache trägt sicherlich auch zu der unterschiedlichen Verteilung der Verschlußlokalisationen bei.

Auch beim Vergleich der Cholesterinwerte von Kranken mit AVK mit Ergebnissen anderer Untersucher sind methodische Unterschiede der Cholesterinbestimmung und unterschiedliche Definitionen der Grenzwerte zu berücksichtigen.

Fischbacher (12) hat 145 Patienten mit AVK auf die Häufigkeit der fünf Arteriosklerose fördernden Faktoren (Familiarität; Diabetes mellitus; Rauchen; Hypertonie; Hypercholesterinämie) untersucht. Dabei fand er, daß jeder Patient mit AVK im Durchschnitt drei von fünf Risikofaktoren aufweist. Er setzt die Grenze des normalen Serumcholesterinspiegels auf 260 mg%, wir auf 250 mg%. Weitgehende Übereinstimmung zeigt sich, wenn man die über 300 mg% liegenden Serumcholesterinwerte berücksichtigt. Aus dem Kollektiv von Fischbacher haben 15,8 % einen Wert über 300 mg%, bei uns 19,8 %. In beiden Kollektiven sind die Erkrankungen an AVK bei Hypercholesterinämie unter 50 Jahren und über 70 Jahren seltener als im Alter von 50-70 Jahren. Die Gruppe der Diabetiker mit AVK hat weder bei uns noch im Material von Fischbacher prozentual mehr erhöhte Cholesterinwerte als die Gruppe ohne Diabetes.

Pathologische Abweichungen der Serumcholesterinwerte weisen 45,8 % unserer Patienten mit AVK aus. Auf ähnliche Ergebnisse kam G. Forster (14), der bei 42 % der von ihm in den letzten Jahren untersuchten Patienten mit Herzinfarkt einen erhöhten Cholesterinspiegel fand. Nach der Framingham-Studie bei Cholesterinwerten über 260 mg% ist die Morbidität an koronarer Herzkrankheit doppelt so groß, wie bei solchen unter 240 mg%.

Von der Grundkrankheit her eher vergleichbar mit unserem Kollektiv sind die Ergebnisse von Widmer u.a. (40), die 277 männliche Patienten mit Arterienverschluß

an den unteren Extremitäten untersucht haben. Die Autoren bezeichneten die Tatsache als überraschend, daß es kaum prozentuale Unterschiede in der Verteilung der pathologischen Cholesterinwerte bei Kranken mit AVK und beim Vergleichspersonenkollektiv gibt. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangen sie auch bei den einzelnen Altersgruppen. Wir dagegen fanden sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den einzelnen Altersgruppen signifikante Unterschiede zwischen dem Cholesterinspiegel der Patienten mit AVK und dem der Vergleichspersonen.

Da die alleinige Cholesterinbestimmung rund die Hälfte der Hyperlipidämien übersieht, ist die Erfassung der Triglyceride und Gesamtlipide als Risikofaktor bei AVK unbedingt notwendig. Hypertriglyceridämien sind auch gesunden Personen häufig. So fand Hartmann (18) in der Baseler Studie bei 3000 Angestellten der chemischen Industrie und bei einem anderen Kollektiv trotz hoch angesetzter Normgrenze in etwa 12 % aller Fälle erhöhte Lipidwerte. Wir fanden, daß in unserem Kollektiv 59,5 % der Neutralfettwerte gegenüber 32,9 % der Vergleichsgruppe in pathologischem Bereich liegt. Widmer u.a. (40) haben die Gesamt- β -Lipoproteide bestimmt und dabei festgestellt, daß 39 % der Patienten mit AVK erhöhte Werte aufweisen; demgegenüber zeigten die gesunden Probanden 17,5 % pathologische Gesamt- β -Lipoproteidwerte. Nach dem χ^2 -Test ist der Unterschied mit 99 % Wahrscheinlichkeit signifikant. Während er behauptet, daß der große Unterschied 39 % und 17,5 % darauf zurückzuführen sein könnte, daß der Diabetes mit erhöhtem Gesamt- β -Lipoproteiden einhergeht und Diabetiker unter Verschußkranken häufiger sind, als unter den Arteriengesunden, konnten wir bei den Diabetikern mit AVK keinen erhöhten

Anteil von Hypertriglyceridämien finden.

In der Arbeit von Jipp (23) ist der Mittelwert der Gesamtlipide im Blut von Patienten mit AVK 839 mg%, der von dem Vergleichskollektiv 740 mg% (sign.: $p < 0,05$). Bei unseren Untersuchungen zeigen die pathologischen Mittelwerte von Triglyceriden und die der Vergleichspersonen auch einen signifikanten Unterschied.

Nach Ratschow (34) sind die Gesamtfette und Cholesterin bei der Angiopathia diabetica und Arteriosclerosis obliterans erheblich vermehrt, dagegen sind bei der Endangiitis obliterans die Gesamtfette nicht signifikant vermehrt, wohl aber eine Zunahme von Cholesterin zu verzeichnen ist.

Schettler beschreibt die folgenden, auf Arteriosklerose suspekten Konstellationen: "Erhöhung des Gesamtcholesterins, relativer Phospholipoidmangel, Erhöhung der gesamten veresterten Fettsäuren und der daraus errechneten Neutralfette im Nüchternserum, Verschiebung der Lipoproteide in Richtung auf die grobdispersen Phasen, pathologisches Verhalten der Chylomikronen, der ultravisiblen Lipide und der veresterten Fettsäuren nach probatorischen Mahlzeiten." Schließlich ist die Beobachtung von Interesse, daß bei Patienten mit atherosklerotischen Gefäßveränderungen die alimentäre Lipämie viel länger anhält als es bei Arteriengesunden der Fall ist. (Schettler)

Interessant erschien die Frage, ob bestimmte Verschlußlokalisationen Abweichungen vom Verhalten anderer Lokalisation hinsichtlich der Serumlipidwerte aufzeigen?

Bei den Patienten mit peripherem Verschlußtyp findet man einen niedrigeren Anteil mit pathologischen Cholesterin- bzw. Neutralfettwerten als im Gesamtkollektiv. Wie schon erwähnt wurde, ist dies dadurch

zu erklären, daß dieser Lokalisationstyp bei jüngeren Patienten bevorzugt vorkommt, die aber einen niedrigeren Prozentsatz an pathologischen Serumlipidwerten aufweisen.

Es ist bekannt, "daß je länger der Diabetes besteht, um so mehr sind Gefäßkomplikationen zu erwarten. Bei frischem Diabetes gibt es kaum 'spezifische' Arteriopathien, nach 6- bis 8jähriger Krankheitsdauer soll man nach ihnen fahnden, nach 15jähriger Dauer sind sie häufig, nach 20-25 Jahren fehlen sie kaum." (Ratschow) Besonders schlecht eingestellte Diabetiker neigen zu Gefäßkomplikationen, während die Schwere der Stoffwechselstörung nicht ausschlaggebend ist. Allerdings wird der Diabetes häufig erst viele Jahre nach der Arteriopathie klinisch manifest. In diesen Fällen kann also nicht die schlechte Einstellung des Diabetes für die Entwicklung der Arteriopathie verantwortlich gemacht werden. Vielmehr dürften eine individuelle Disposition und zusätzliche Faktoren die Entstehung einer AVK mitbestimmen.

Nach unserer Statistik sind aus dem Patientenkollektiv mit AVK 45,5 % Nichtdiabetiker, 28,1 % weisen einen subklinischen, 26,4 % einen manifesten Diabetes auf. Sehr ähnlich fallen die Ergebnisse bei Fischbacher (23) aus: 51,0 % Nichtdiabetiker, 24,9 % subklinischer, 24,1 % manifester Diabetes.

In dem Patientenkollektiv von Widmer (40) befanden sich 25 % mit manifester, 16 % mit subklinischer diabetischen Stoffwechsellaage.

Knick u.a. (28) erhalten bei den Gefäßverschlußkranken in 54 % der Fälle pathologische Diabetes-Testresultate. Auf annähernd gleiche Werte kommen wir bei Zusammenfassung der manifesten und subklinischen Diabetikern.

Geser u.a. (15) haben 87 männliche Patienten höheren Alters mit peripherer obliterierender Angiopathie

untersucht. Nahezu die Hälfte von ihnen erwies sich als latent diabetisch. Gefäßkranke mit einem schon manifesten Diabetes wurden nicht berücksichtigt. Daß es zu einem höheren Prozentsatz vom subklinischen Diabetes gekommen ist, als in unserem Kollektiv, könnte man folgendermaßen erklären: Das Patientengut bei Geser bestand aus älteren Kranken, bei denen die Glukosetoleranz sowieso herabgesetzt ist. Diese Patienten haben meistens unter einem peripheren Gefäßverschluß gelitten. Die Eigenart des diabetischen Arterienumbaus der Extremitäten ist gerade die auffällig periphere Lokalisation. Diese peripheren Durchblutungsstörungen der Zuckerkranken sind sicher nicht allein spezifisch diabetischer Natur, sondern Mischformen der "gewöhnlichen" Arteriosklerose und der diabetischen Gefäßläsion. (Ratschow)

Schließlich stellt sich die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Diabetes und Lipoidstoffwechsel. Wir stellten fest, daß die Lipidwerte kaum Unterschiede in den einzelnen Kohlenhydratstoffwechselgruppen aufweisen. In der Literatur fanden wir meistens voneinander abweichende Beobachtungen: In der Arbeit von Geser (15), in die nur die latenten Diabetiker aufgenommen wurden, zeigt sich eine Korrelation zwischen latenten Diabetes einerseits, FFS und Serumtriglyceriden andererseits, die bei den latent diabetischen Gefäßkranken signifikant höhere Werte aufweisen, als bei den nichtdiabetischen Patienten.

Knick (28) kann nicht unseren Ergebnissen entsprechend den oben erwähnten Zusammenhang zwischen Glukosestoffwechsel und Lipoidstoffwechsel bestätigen, lediglich eine Korrelation zwischen FFS und Glukosetoleranz im Sinne erhöhter Spiegel der FFS bei pathologischem Verhalten der Glukosetolereanz. Die Hypertriglyceridämie ist nach seiner Meinung bei den Infarktpatienten auffällig betont.

B. Experimentelle Befunde

Die von FINNEY und Mitarbeitern (11) beschriebene Beseitigung atheromatöser Wandveränderungen in Aorten, die der Einwirkung von Sauerstoff in statu nascendi ausgesetzt waren ließ es reizvoll erscheinen, diese Befunde an Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit zu überprüfen. Die in Analogie, jedoch nicht in völliger Übereinstimmung mit dem Versuchsansatz von FINNEY und Mitarbeitern ausgeführten Untersuchungen ließen jedoch weder in vivo bei intraarterieller Infusion von Wasserstoffsuperoxyd in die A. femoralis noch bei Inkubation postmortaler Aortenstückchen mit Wasserstoffsuperoxyd in vitro eine gerichtete Veränderung in der Konzentration des Cholesterins oder Neutralfetts im venösen Blut der infundierten Extremität bzw. im Überstand des in-vitro-Versuchsansatzes nachweisen.

Folgende Gründe müssen für das negative Ergebnis der in-vivo-Untersuchungen diskutiert werden:

1. Unsere Wasserstoffsuperoxydinfusionen erfolgten in die A. femoralis, jene von FINNEY in die Aorta. Diese Gefäße unterscheiden sich im histologischen Aufbau; während die Aorta als Arterie vom elastischen Typ zu bezeichnen ist, handelt es sich bei der A. femoralis um eine vom muskulären Typ. Dementsprechend unterscheidet sich auch das Bild der arteriosklerotischen Veränderungen. In elastischen Arterien entwickelt sich vorzugsweise eine Atheromatose der Intima, in muskulären mehr eine Sklerose von Media-Typ. Somit könnten die von FINNEY behandelten Patienten unmittelbar das Gefäßlumen begrenzende Lipideinlagerungen besessen haben, die einer Peroxydbildung besser zugänglich sind.

2. Bei unseren Gefäßkranken handelte es sich vorwiegend um solche mit Oberschenkelarterienverschlüssen, die aufgrund der Anamnese-Dauer bereits als organisiert zu betrachten sind. Zwar darf angenommen werden, daß die Gefäßabschnitte proximal des Verschlusses erhebliche arteriosklerotische Wandveränderungen aufweisen, doch ist die Gesamtoberfläche der mit Wasserstoffsuperoxyd bzw. O_2 in statu nascendi in Kontakt kommenden Intima als wesentlich geringer anzusehen als bei jenen Malignom-Patienten von FINNEY, die keine nennenswerten Gefäßverschlüsse besaßen. Hinsichtlich der Dauer der einzelnen Infusionen bestanden hingegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen unseren Versuchen (15 Min.) und jenen von FINNEY (20 Min.).

Bei der Analyse des negativen Ergebnisses unserer in-vitro-Versuche ist nach Unterschieden im Vergleich zum Versuchsansatz von FINNEY in Bezug auf Substrat einerseits, Konzentration und Dauer des einwirkenden Wasserstoffsuperoxyds und Bestimmungsmethodik andererseits zu suchen.

1. Die in-vitro-Versuche von FINNEY wurden ebenso wie in unserem Material an postmortal entnommenen Aorten durchgeführt, die allerdings in kleinere Stückchen zerlegt und mehrfach gewaschen wurden. In unseren Untersuchungen wurden nicht weiter aufgeschlossene Gewebeproben inkubiert.
2. Die Inkubation erfolgte bei FINNEY in 50 ml 0,36 %igem Wasserstoffsuperoxyd, bei uns in einem 2 ml Saccharose mit letztendlich (d.h. im Ansatz B) 0,5 %iges Wasserstoffsuperoxyd enthaltenden Ansatz bzw. in 5 ml durch Zusatz von Ringer-Lösung verdünnten Blutes, das (im Ansatz D) 0,5 % Wasserstoffsuperoxyd enthielt. Wesentliche Konzentrationsunterschiede lagen demnach nicht vor.

3. Die Kontaktzeit wurde bei FINNEY auf 24 Stunden ausgedehnt. Die von ihm sofort nach Inkubationsbeginn nachgewiesene Elution relativ großer Mengen von Cholesterin und Triglyceriden konnten wir in unseren Versuchen nicht bestätigen. Über die Spätphase können wir keine Aussage machen, da wir unsere Versuche nach 60 Minuten beendeten.
4. Zur Bestimmung der Blutfette bediente sich FINNEY der Dünnschicht und Gas-Chromatographie, während wir die Bestimmung der Neutralfette enzymatisch (nach F.H.Schmidt und K.v.Dahl) und die des Cholesterins chemisch-kolorimetrisch vornahmen. Die für weitere Aufschlüsse über den Wirkungsmechanismus des Sauerstoffs in statu nascendi auf die Gefäßlipide wünschenswerte Bestimmung der Lipid-Peroxyde war uns nicht möglich.

Aus unseren klinisch-experimentellen Untersuchungen ergibt sich, daß bei chronischen Verschlüssen der Gliedmaßenarterien die einmalige intraarterielle Infusion von Wasserstoffsuperoxyd keine gerichtete Veränderung der Cholesterin- oder Neutralfettkonzentration im Venenblut hervorrufen konnte. Als therapeutisches Prinzip bei arterieller Verschlusskrankheit dürfte die intraarterielle Wasserstoffsuperoxyd-Infusion, die in geeigneter Konzentration subjektiv gut verträglich ist, nicht in Frage kommen. Ein Urteil über ihren Wert in der Therapie der Atheromatose bzw. in der Prophylaxe der arteriellen Verschlusskrankheit, d.h. bei zwar wandveränderten, aber noch gut durchgängigen Gefäßen, kann aus unseren Untersuchungen nicht gefällt werden. Daß unsere in-vitro-Untersuchungen die Befunde von FINNEY und Mitarbeitern (11) nicht bestätigen konnten, dürfte in erster Linie an der unzureichenden Aufschließung des von uns inkubierten Aortengewebes liegen, wodurch die Kontaktfläche zwischen Wasserstoffsuperoxydlösung und Gewebslipiden wesentlich geringer war.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der arteriellen Verschußkrankheit kommt bei Patienten höherer Altersklassen eine zunehmende Bedeutung zu:

Dreiviertel der Patienten mit arteriellem Verschuß gehört der Altersgruppe 51-70 Jahre an.

In unserem Kollektiv ist das männliche Geschlecht sechsmal häufiger betroffen als das weibliche. Die Verteilungsunterschiede der Geschlechter sind in den einzelnen Gruppen signifikant. Die altersabhängige Zunahme des prozentualen Anteiles der Patientinnen ist jenseits des 50. Lebensjahres wesentlich deutlicher als beim männlichen Geschlecht.

Etwa 57 % unserer Patienten wiesen eine arterielle Verschußkrankheit von Oberschenkeltyp auf, der die 6. Lebensdekade bevorzugt. Der Beckentyp ist der nächsthäufigere Lokalisationstyp mit dem höchsten Prozentsatz bei den 50-70-jährigen Patienten. Der periphere Typ kommt in den jüngeren Jahren am häufigsten vor.

Pathologische Cholesterinwerte sind bei Patienten mit arterieller Verschußkrankheit signifikant häufiger zu finden als in der Vergleichsgruppe. Es gilt auch für die einzelnen Altersgruppen. Außerdem ist eine steigende Tendenz der pathologischen Werte in Abhängigkeit vom Alter, besonders bei Verschußkranken, festzustellen.

Auch die Gesamtmittelwerte für Cholesterin liegen bei den Kranken mit Arterienverschuß signifikant höher als die der Vergleichsgruppe.

Noch deutlicher als bei den Cholesterinwerten sind die Unterschiede in der Häufigkeit pathologischer Triglyceridwerte bei Patienten mit Arterienverschuß und bei der Vergleichsgruppe. Dies trifft auch bei Betrachtung der einzelnen Altersgruppen zu. Der Mit-

telwert erhöhter Triglyceride liegt im Kollektiv der Verschlußpatienten signifikant höher als derjenige in der Vergleichsgruppe. Bei Gegenüberstellung dieser Mittelwerte in den einzelnen Altersklassen ergaben sich in der AVK-Gruppe wesentlich höhere Werte als in den altersmäßig vergleichbaren Gruppen. Im Gegensatz zu den Cholesterinwerten ließen die Serumneutralfette mit dem Alter keine höheren Werte erkennen.

Zwischen dem Serumgehalt an Cholesterin- bzw. Neutralfett und Verschlußlokalisationstypen konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

Mehr als die Hälfte der Verschlußpatienten wies eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels auf: 28,1 % hatten einen subklinischen und 26,4 % einen manifesten Diabetes. Die Lipidwerte zeigen kaum Unterschiede in den einzelnen Kohlehydratstoffwechselgruppen. Hypertriglycerid- bzw. Hypercholesterinämien und subklinischer bzw. manifester Diabetes scheinen demnach im untersuchten Patientenkollektiv mit arterieller Verschlußkrankheit unabhängig voneinander vorzuliegen.

Die periphere Verschlußlokalisation befällt bevorzugt Patienten mit Diabetes mellitus.

Intraarterielle Infusionen von 0,25 %igem Wasserstoffsuperoxyd in die A.femoralis von 10 Patienten mit arterieller Verschlußkrankheit hatten keine Veränderung der Cholesterin- und Triglyceridkonzentration im Venenblut der infundierten Extremität zur Folge. Auch eine in-vitro erfolgende Inkubation von arteriosklerotisch verändertem Aortengewebe mit Wasserstoffsuperoxyd in Saccharose-Lösung bzw. in Blut ergab keine höhere Elution an Cholesterin oder Neutralfetten als die Inkubation in den genannten Flüssigkeiten ohne Wasserstoffperoxyd-Zusatz. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu jenen von FINNEY und Mitarbeitern (11). Die möglichen Erklärungen für diese Diskrepanz werden diskutiert.

VI. LITERATURANGABEN

1. BEYRER, K., MAY, R., SAILER, S.

Blutlipide und Glukosetoleranz bei 100 Patienten mit arteriosklerotischem Verschuß an den unteren Extremitäten.

Wien. klin. Wschr. 80, 392-397 (1968)

2. BLOHMKE, M., GRÜNTZIG, A., KOSCHORREK, B.,
STELZER, O.

Vergleichende Darstellung möglicher Risikofaktoren koronarer Herzkrankheiten.

Eine epidemiologische Studie an 40-59-jährigen berufstätigen Männern.

Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Arbeitshygiene,
Heft 9 (1968) S. 236-243

3. BORM, D., MÜLLER-WIEFEL, H.

Die chirurgische Therapie chronischer arterieller Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten.

Chir. Praxis 15, 201-211 (1971)

4. BRAUNSTEINER, H., HERBST, M., SAILER, S.,
SANDHOFER, F.

Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen bei der primären "kohlenhydratinduzierten" Hypertriglyceridämie.

Schweizerische Med. Wochenschrift, Nr. 22

5. BRAUNSTEINER, H., SANDHOFER, F., SAILER, S.

Primäre Hypertriglyceridämie und Atherosklerose.

Wien. klin. Wschr. 22, S. 401-403 (1969)

6. Van BUCHEM, F.S.P.

The Pathogenesis of Atherosclerotic Complications
in Man.

Archiv für Kreislaufforschung, Band 54, S. 140-160
(1967)

7. CARNAVACA, J.

Prevention of Induced Atherosclerosis by Peroxi-
dase.

Reprinted from Science, March 10, 1967, Vol. 155,
Nr. 3767, pages 1284-1287

8. CHAKRABARTI, R., FAERNLEY, G.R.

Effects of clofibrate on fibrinolysis,
platelet stickiness, plasma-fibrinogen and
serum-cholesterol.

The Lancet, Nov. 9, 1968, pp. 1007-1009

9. EGGSTEIN, M., KREUTZ, F.H.

Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blut-
serum und Gewebe.

Klin.Wsch. 44. Jahrgang, 5. Heft

10. FIEGEL, G.

Risikofaktoren bei "juvenilen" Herzinfarkten.

Münch. Med.Wschr. Nr. 40, S. 2020-2022 (1969)

11. FINNEY, JAMES W.

Removal of cholesterol and other lipids from
experimental animal and human atheromatous
arteries by dilute hydrogen peroxide.

Reprinted from angiology. Vol. 17, No. 4

12. FISCHBACHER, W.

Chronische arterielle Durchblutungsstörung der Extremitäten.

Schweiz.Med.Wschr. 25 (1968)

13. FONTAINE, R., WARTER, P., KIM, M., KIENY, R.

Le traitement chirurgical des obliterations arterielles.

Actualités médicochirurgicales (Paris 1958)

14. FORSTER, G.

Zur Klinik und Einteilung der Hyperlipidämien.

Med. Welt 20 (N.F.): 1553-1556 (1969)

15. GESER, C.A., ZIEGERT, V., HESS, H., MEHNERT, H.

Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei diabetischen und nichtdiabetischen Arteriosklerotikern.

Med. Klin. 65 (1970) Nr. 14

16. GRACE, C.S., GOLDRICK, R.B.

Fibrinolysis and body build.

J. Atheroscler. Res., 1968, 8: 705-719

17. HACKER, R.W., DECKER, R.

Verlauf und Prognose der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit der unteren Extremitäten.

Dtsch.Med.Wschr. 93. Jahrgang, S. 1343

18. HARTMANN, G.

Helv. med. Acta 34 Suppl. 47: 123 (1967)

19. HEINRICH, F.

Die Klinik des chronischen arteriellen
Gliederarterienverschlusses.

Deutsches Medizinisches Journal 18. Jahrgang/
Heft 10.

20. HEINRICH, F.

Die Langzeittherapie der arteriellen Verschluß-
krankheiten.

Deutsches Ärzteblatt - Ärztliche Mitteilungen /
Heft 41.

21. HEINRICH, F.

Langzeittherapie mit Antikoagulantien.

internist. prax. 10, 1970, 289-294

22. HETÉNY, G.

Acta med. Acad. Sci. hung. 4. (1953), 425

23. JIPP, P.

Plasmaphosphatide bei arteriosklerotischen
Verschlüssen der Extremitätenarterien.

Dsch. Med.Wschr. 94. Jahrgang, S. 530

24. JOHNSON, R.J.R., FROESE, G.

Hydrogen peroxide and radiotherapy.

Bubble formation in blood. 1968, Br.J. Radiol.,
41, 749-754.

25. KNICK, B.

Diabetesformen und diabetologische Nomenklaturen.

Deutsches Ärzteblatt Nr. 44/4. 11. 1967

26. KNICK, B.

Diabetes Diagnostik.

Studienreihe Boehringer-Mannheim

27. KNICK, B.

Moderne Methoden der Diabetesdiagnostik.

Deutsches Ärzteblatt Nr. 2/13.1.1968,

Nr. 3/20.1.1968

28. KNICK, B. et.al.

Frühdiaabetische Lipoidstoffwechselanomalien
bei Myokardinfarkt und arterieller Verschluß-
krankheit.

Dtsch. Med. Wschr. 93, 1954 (1968)

29. LASCH, H.G., HEINRICH, F.

Fibrinolyse und Antikoagulantientherapie der
arteriellen und venösen Verschlußkrankheiten.

Nauheimer Fortbildungslehrgänge, 32. Tagung,
S. 71-78 (1968)

30. LAUBINGER, G.

Bedeutung des Clofibrats für die Behandlung
der Fettstoffwechselstörungen.

Medizinische Klinik, Nr. 4, S. 139-142

31. LÜTHY, R.

Untersuchung von Serumlipiden bei Normalpersonen
und Patienten mit essentieller Hypertonie unter
Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Inaugural-Dissertation Zürich, 1969.

32. MILLER, J.H.

A.t.rial of intra-arterial oxygen for the
treatment of arterial disease in the legs.

Ann. Surg. 168 (1968)

33. MITTELMEIER, H.

Path. Anat. der oblit. Gefäßerkrankungen.

In: Hess, H.: Die obliterierenden Gefäßer-
krankungen (1959)

34. RATSCHOW, M.

Angiologie.

Thieme-Verlag, Stuttgart 1959

35. SCHIMMLER, W., NEFF, C., SCHIMERT, G.

Risikofaktoren und Herzinfarkt.

Münchener Med.Wschr. Nr. 27 (1968), S. 1581-1597

36. SCHMIDT, F.H., von DAHL, K.

Zur Methode der enzymatischen Neutralfettbe-
stimmung in biologischem Material.

Zeitschrift für klinische Chemie und klinische
Biochemie. 6. Jahrgang, Heft 3.

37. SCHMITT, H.-J.

Sekundenherztod bei 26-jährigem Mann mit
essentieller familiärer xanthomatöser Hyper-
cholesterinämie.

Med. Klinik Nr. 40, 1968, S. 1582-1583

38. SCHÜTZ, R.M.

Kardiovaskuläre Störungen in Beziehung zur
Erstmanifestation von Angiopathien: Möglich-
keiten einer Frühdiagnose.

Zur Kreisl.-Forsch. 56, 972-986 (1967)

39. STEGER, H.

Untersuchungen über die Wirkung von D-Thyroxin
bei Patienten mit erhöhtem Serumlipidspiegel.

Wien.Klin. Wschr. Nr. 4 (1968), S. 387-398

40. WIDMER u.a.

Risikofaktoren und Gliedmaßenarterienverschluß.

Dtsch. Med. Wschr. 21, 1107-1110.

VII. LEBENS LAUF

Am 9.6.1942 bin ich als viertes Kind der Eheleute Antal und Borbála Szalay in Beled (Ungarn) geboren. Im Jahre 1948 trat ich in die dortige Volksschule ein und wechselte 8 Jahre später auf das humanistische Benediktiner Gymnasium in Pannonhalma über, wo ich im Juni 1960 die Reifeprüfung ablegte. Von 1960 bis 1965 habe ich in Pannonhalma und Budapest Philosophie und Theologie studiert. Im Jahre 1965 siedelte ich in die Bundesrepublik über.

Das Medizinstudium begann ich an der Justus Liebig-Universität Gießen im Wintersemester 1965 und legte dort 1967 die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester studierte ich ebenfalls an der Universität Gießen, wo ich im Juli 1971 die ärztliche Prüfung bestanden habe.

Anschließend war ich 8 Monate im Stadtkrankenhaus Hanau als Medizinalassistent tätig. Zur Zeit bin ich Medizinalassistent in der Universitätskinderklinik Gießen.

Herrn Prof. Dr. H.G. Lasch danke ich, daß ich
über dieses Gebiet an der Medizinischen Klinik
Gießen arbeiten durfte.

Herrn Prof. Dr. F. Heinrich bin ich für die
Überlassung des Themas sowie Anleitung und
wertvolle Hinweise zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. K. Huth danke ich für den mir
in seinem Labor zur Verfügung gestellten Arbeits-
platz.

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 129 Ruf (0641) 75712